

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html

月報

Vol.38 No. 8 (No.450)

2017年 8 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

2015年夏千葉県で発生した日本脳炎乳児例3、千葉県でのJEVの動態4、2016年長崎県対馬市での日本脳炎患者発生：疫学調査5、媒介蚊・イノシシ調査7、2007～2016年に報告された日本脳炎患者検体解析結果8、日本脳炎感染症流行予測調査：2007～2016年ヒト感受性調査9、2016年ブタ感染源調査11、蚊のJEV保有状況12、日本脳炎ワクチンの歴史：マウス脳由来から組織培養ワクチンへの変更14、日本脳炎ワクチン需給体制15、海外の日本脳炎流行状況と対策16、2016年日本脳炎サーベイランスと予防接種状況：アジア&西太平洋地域18、SFTS死亡症例からの体液曝露感染リスクの検討19、刺し口痲皮からのSFTSV遺伝子検出20、山口県内で発生した日本紅斑熱クラスター事例21、ロタウイルス遺伝子型別法に関する注意22、高病原性鳥インフルエンザ検査対応：北海道24、*E. albertii*食中毒事例：宇都宮市25、チフス菌・パラチフスA菌ファージ型別成績2017年26

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所、地方衛生研究所、厚生労働省食品安全部、検疫所。

＜特集＞ 日本脳炎 2007～2016年

図1. 日本脳炎年別患者報告数, 1946～2016年

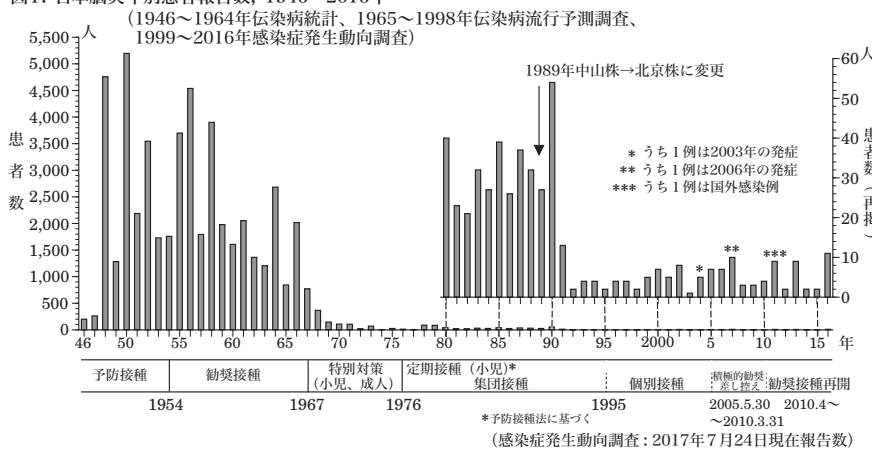
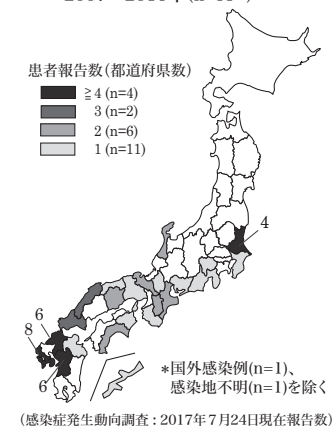


図3. 日本脳炎の推定感染地別患者報告数, 2007～2016年 (n=53*)

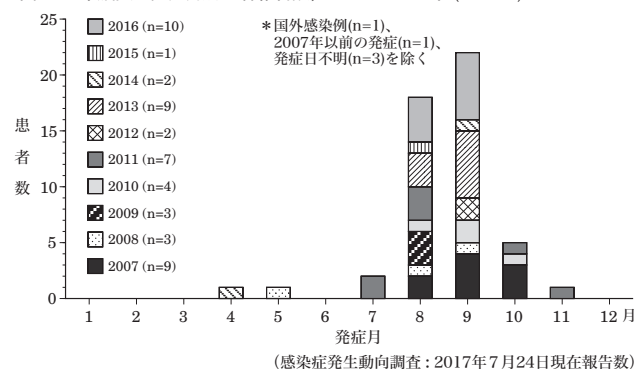


日本脳炎は主にコガタアカイエカが媒介する日本脳炎ウイルス (JEV) 感染によって起こる。感染者の大半は無症候だが、1～2週間の潜伏期を経て発症すると致死率は約20～40%で、発症者の半数には後遺症が残る。日本脳炎は、1999年4月に施行された感染症法に基づく全数把握の4類感染症であり、診断した医師は直ちに届出することが義務付けられている(届出基準：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-24.html>)。感染症流行予測調査では、1962年より、毎年あるいは数年おきに地方衛生研究所がヒト(感受性調査)とブタ(感染源調査)の抗体調査を行い、国立感染症研究所で集計・解析を実施している。本特集では、2007～2016年の日本脳炎発生状況について述べる(2008年まではIASR 30: 147-148, 2009)。

患者発生状況：わが国では、1960年代まで日本脳炎患者は年間1,000例を超えていた。しかし、1954年より日本脳炎ワクチン接種が開始され、媒介蚊の減少などの環境要因の変化も相まって、患者報告数は減少した。1980年代は年間数十例、1992年以降は年間10例前後となり(図1)、2007～2016年の10年間には合計55例の患者報告となった(うち2007年報告の1例は2006年の発症)。2017年は7月末現在患者の報告はない。

2007～2016年の報告患者55例のうち、国外感染は1

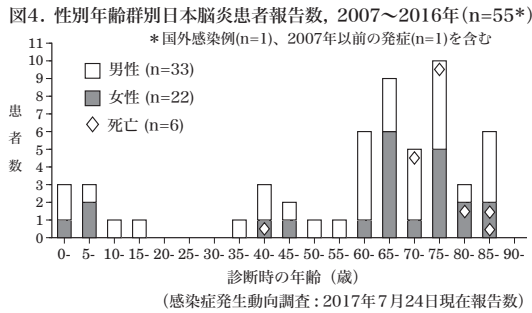
図2. 日本脳炎の発症月別患者報告数, 2007～2016年 (n=50*)



例(推定感染地域：インド)、他の54例はすべて国内感染であった。国内感染例の発症は、大半が8～9月で、最も早い発症は4月14日(2014年、推定感染地域：兵庫県)で、最も遅いものは11月18日(2011年、推定感染地域：長崎県)であった(図2)。国内の推定感染地域は、関東以西の23府県で、特に九州・沖縄地方が多かった(22例)(図3)。患者の性別は、男性が33例、女性が22例であった。患者の年齢は、39例が60歳以上、10歳以下が7例であった(次ページ図4)。2007～2016年の報告患者55例中、届出時点での死亡は6例(男性2例：女性4例)であった。

日本脳炎ワクチン(本号14 & 15ページ)：ワクチン(2ページにつづく)

(特集つづき)

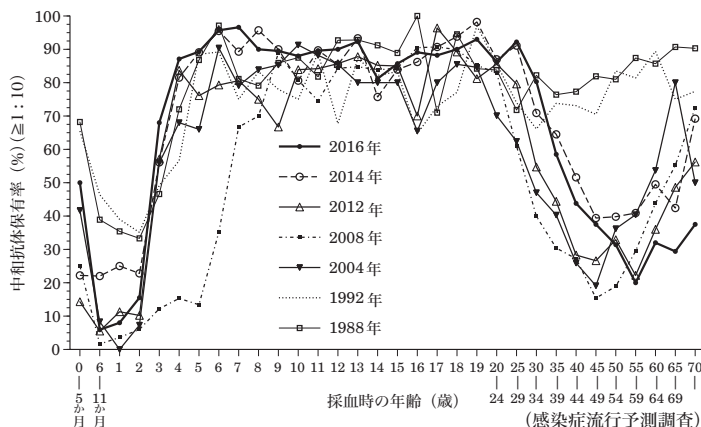


接種は2期に分かれる。定期接種のうち、第1期は6か月以上90か月未満の間に1回目・2回目を接種し、その後概ね1年を経過した時期に追加1回の合計3回接種、第2期は9~13歳未満に1回接種が行われている。標準的接種時期は、第1期は3歳で2回、4歳で3回目(第1期追加)、第2期は9歳である。しかし、2015年に10か月齢乳児の日本脳炎患者発生があり(本号3ページ)、自治体によっては生後6か月から接種が実施されている。

ヒト抗体調査(本号9ページ): 中和抗体価10以上の抗体保有率(図5)は、2016年の調査では、定期接種年齢である生後6か月以上3歳未満では低く(20%以下)、同じく標準的接種年齢である3歳では約70%、4歳から30~34歳では80~90%であった。35歳以上の年齢層では、年別の調査から抗体保有率は世代により異なっていることが分かる。例えば、65~69歳の年齢群の抗体保有率は、1988年(1919~1923年生まれの世界)では約90%であったが、2008年(1939~1943年生まれの世界)では55%、2016年(1947~1951年生まれの世界)は30%と、年々抗体保有率は減っている。

ブタ感染調査(本号11ページ): ブタは他の脊椎動物と比べ長く(4~5日)高いウイルス血症を示すため、JEVの増幅動物として機能する。一般にブタは6~10か月齢で食用用として出荷されるため、JEVに感受性のあるブタが毎年存在することになる。そしてヒトは、JEV感染ブタの血液を吸血した蚊に吸血され感染する。このため、夏季にと畜場に集められる生後5~8か月齢のブタのJEVに対するHI抗体陽性率を調査

図5. 年別年齢群別日本脳炎中和抗体保有状況, 1988~2016年



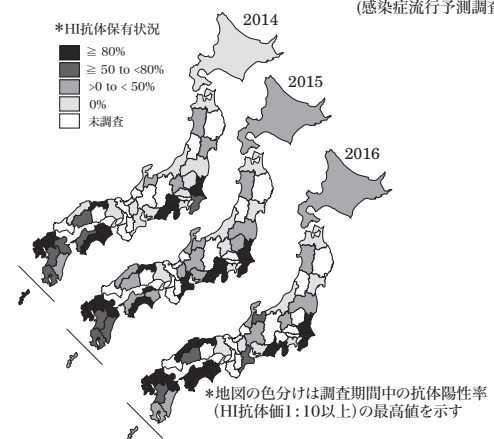
し、JEV感染リスクの評価に利用している(図6)。2016年10月末までに調査された33都道県中26道県で抗体陽性のブタが確認され、17県でHI抗体保有率が50%以上となった。ブタのHI抗体保有率の高い地域から患者が報告される傾向があり、ブタの感染調査がJEV感染対策に有用であることが示唆される(前ページ図3, 図6)(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/yosoku-index.html>)。なお、2016年に4例の日本脳炎患者報告があった長崎県対馬市には、島内に養豚場が存在せず、イノシシなどが増幅動物であった可能性がある(本号5&7ページ)。

JEV分離・検出: JEVにはI~V型までの5つの遺伝子型があり、日本での分離は1980年代までは遺伝子型III型のみであった。しかし、1980年代後半よりI型が検出されるようになり、1990年以降現在までI型が主となっている(本号4&12ページ)。ヒトはウイルス血症の期間が短く、一過性に上昇し速やかに消失するため、患者からのJEV分離や遺伝子検出は困難である(本号8ページ)。よって、今後も患者からのJEV遺伝子検出の試みを継続するとともに、蚊およびブタからのウイルス分離や遺伝子検出を行い、JEVの動向を監視することが重要である。

おわりに: わが国では1990年代以降、日本脳炎患者の報告数は毎年10例程度と少ない。近年、患者の大半は抗体保有率の低い60歳以上の高齢者である(図4)。なお、ワクチン接種等の対策をとっていない国では、5歳以下小児の患者発生が最も多く、患者の約75%は14歳以下の小児である(本号16&18ページ)。わが国でも10歳以下の患者も報告されており、ワクチン接種は、日本脳炎の重要な感染・発症予防手段である。

また、日本脳炎は特異的な所見・症状に乏しく、かつ報告数が少ないため、一般的に臨床診断は困難である。従って、夏季に原因不明の脳炎・脳症が発生した場合には、日本脳炎を鑑別診断の項目に加え積極的に検査することが重要であり、日本脳炎発生状況を正確に把握することにも繋がる。

図6. ブタの日本脳炎ウイルスHI抗体保有状況, 2014~2016年
(感染症流行予測調査)



<特集関連情報>

2015年夏に千葉県で発生した日本脳炎の乳児例

はじめに

わが国では毎年日本脳炎患者が発生しており、2016年には1992年以降最も多い11例が報告された。疫学的特徴として、(1) 西日本に多い、(2) 8～9月に発生のピークがある、(3) 60歳以上の高齢者に多く小児例は少ない(2007年以降5例のみ)があげられる。予後は不良であり、発症者における致命率は20%以上、生存例の約50%が後遺症を残すとされている。今回、2015年8月に千葉県で発生した日本脳炎の乳児例を報告する。

症例

10か月男児。主訴：発熱、ずっと左を見ている。既往歴：成長・発達に異常指摘なし。生活歴：自宅近くには水田が多く、児は頻りに蚊に刺されていた。また、自宅から10km以内に養豚ファームが点在し、約500m離れたところにブタの食肉工場があった。

現病歴：入院3日前より発熱、入院前日より傾眠となり、覚醒時は眼球が左を向くことが多くなった。入院当日(第4病日)外来受診時、発熱、意識障害、左眼球偏位を認め、脳炎・脳症疑いで入院した。入院時、体温38.6℃、心拍数144/分、呼吸数48/分、SpO₂=96%(室内気)、下腿を中心に、四肢に虫刺痕を多数認めた。神経学的所見では、乳児用グラスゴーコーマスケール8(E3V2M3)、左共同偏視、右優位の四肢麻痺(右上下肢：抗重力運動不可。左上下肢：抗重力運動は可能だが普段より弱い)、両側深部腱反射亢進、Babinski徴候を認めた。髄膜刺激徴候は認めなかった。血液検査では、WBC 15,100/ μ Lと軽度の上昇を認めたが、CRP 0.04 mg/dLと炎症所見は乏しかった。肝・腎機能、電解質に異常を認めなかった。髄液検査では初圧180 mm H₂O、細胞数43/ μ L(単核球93%)、蛋白33 mg/dL、糖70 mg/dLと軽度の細胞数増多を認めた。ウイルス性脳炎の可能性を考慮し、千葉県衛生研究所に髄液、咽頭ぬぐい液、便のウイルス学的検査を依頼した(本号4ページ)。入院当日の脳MRIでは、左視床にT2強調画像(T2WI)、拡散強調画像(DWI)で高信号域、Apparent diffusion coefficient map(ADC map)で低信号域を認めた。脳波では全般的な高振幅徐波を認めた。入院後、セフトリアキソン、アシクロビルを開始したが、高熱が持続し左四肢麻痺が増悪したため、入院2日目より、ステロイドパルス療法とマンニトール投与を開始した。3日目より徐々に共同偏視は消失、意識レベルも改善したが、四肢麻痺の改善は乏しかった。入院8日目のMRIでは右視床にもT2WI、DWIで高信号域、ADC mapで低信号域を認めた。入院後、SpO₂低下、頻呼吸に対し酸素投与を、また嚥下障害に対し経鼻経管栄養を行った。

入院21日目、入院時に採取された髄液からRT-PCR

法にて日本脳炎ウイルスRNAが検出され、日本脳炎と診断した。後に判明した日本脳炎ウイルス血清抗体価はHI(hemagglutination inhibition, 赤血球凝集抑制)法にて、第5病日10倍未満、第14病日80倍、第82病日160倍と有意に上昇しており、日本脳炎の診断を裏付けた。入院35日目にX線透視下で両側横隔膜の挙上、および奇異性運動を確認し、両側横隔神経麻痺の合併が考えられた。呼吸窮迫が持続したため、入院41日目より17日間ネーザルハイフロー酸素療法を使用した。その後は徐々に改善し、入院69日目に酸素投与を中止した。入院103日目、リハビリテーションセンターへ転院した。経過中けいれんは認めなかった。退院時(入院14週目)のMRIでは大脳萎縮、両側視床に壊死性変化を認めた。発症から約1年半の時点で、定額、発語はなく、重度の四肢麻痺が残存しリハビリテーションを継続している。

考察

日本脳炎の潜伏期間は6～16日とされ、発熱、頭痛、意識障害、麻痺、けいれんなどがみられるが、日本脳炎に特徴的な症状はない。髄液検査では細胞数増多、蛋白上昇を認めるが、血液検査では異常所見を認めないことが多い。画像検査では、両側視床病変が日本脳炎の特徴とされており、MRIが診断に有用である。本症例では、入院時のMRIで左視床に病変を認めたが、入院8日目には右視床にも明らかな病変が出現しており、発症初期のMRIで視床病変が片側性でも日本脳炎は否定できない。脳炎患者に視床病変を認めた場合、日本脳炎は重要な鑑別診断である。

日本脳炎の診断には、①抗体検査、②髄液からのウイルス分離、③RT-PCRによるウイルスRNAの検出、の3つの方法がある。しかし、ウイルス分離は通常困難であり、RT-PCRの感度も低いため、これらが陰性の場合には抗体検査が有用になる。本症例では、髄液から日本脳炎ウイルスRNAが検出され日本脳炎と診断できたが、第5病日の抗体価は10倍未満であった。日本脳炎を強く疑った際には、ウイルス分離、RT-PCRが陰性の場合でも積極的にペア血清を評価することが診断に重要である。

日本脳炎に特異的な治療法はなく、発症すると予後不良であるため予防が重要である。完全な防蚊対策は困難であり、ワクチン接種が最善の予防策である。現在、日本脳炎ワクチンの標準的接種時期は3歳以降であるが、2016年3月、日本小児科学会は、罹患リスクの高い者に対しては生後6か月からの接種開始を推奨する旨の接種スケジュールを公開した¹⁾。WHOも日本脳炎発生地域(日本を含む)において不活化ワクチンを接種する場合には、生後6か月から4週間あけて2回接種するスケジュールを推奨している²⁾。標準的接種年齢が3歳であることの科学的根拠は乏しく、有効性(免疫原性)は同等とされていることより、各自

自治体は、地域のリスクを評価し生後6か月からのワクチン接種を積極的に検討すべきと考える。

日本脳炎の患者発生は少数ながら東日本からも報告されている。東日本では、千葉、茨城、群馬は県別ブタ飼育頭数が多く、特に千葉、茨城では毎年夏にはブタの日本脳炎抗体保有率が高くなる³⁾。これらブタの日本脳炎抗体保有率が高い地域(高リスク地域)が自治体や住民に周知されているとは言い難く、短期滞在や転居などによる感染機会の可能性を考慮すれば、より早期に日本脳炎に対する免疫を獲得することは国内全体の課題ともいえる。

結論

日本脳炎はワクチン接種により予防可能な脳炎である。発生頻度は低いものの、小児が罹患した場合の予後は不良であり、特に高リスク地域では生後6か月以降早期にワクチン接種を行うべきである。

参考

- 1) https://www.jpeds.or.jp/modules/news/index.php?content_id=197
- 2) http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/japanese_encephalitis/en/
- 3) https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/yosoku/JE-rapid/JE_2016-8map.jpg

国保旭中央病院小児科

荒畑幸絵 北澤克彦 西村竜哉 本多昭仁

<特集関連情報>

千葉県での日本脳炎ウイルスの動態について

千葉県では感染症流行予測調査事業による日本脳炎の感染源調査(ブタ)と当所独自の遺伝子調査(蚊)を

行っている。これまでの調査から、県内に日本脳炎ウイルス(JEV)が浸潤していることが確認されており、患者の発生が危惧されていた。2015年、急性脳炎と診断された患者の髄液からJEV遺伝子を検出し、千葉県では1990年以来25年ぶりの日本脳炎患者発生となった。さらにペア血清における抗体価の有意な上昇が確認され、日本脳炎の診断を裏付けた。今回、患者の検査結果と千葉県におけるJEV感染環の現状を併せて考察した。

患者は10か月齢男児で、2015年8月に発熱を呈し、近医を受診していたが、第4病日に意識障害と左共同偏視を認めたため、国保旭中央病院に紹介、入院となった(本号3ページ)。

第4病日に採取された髄液、咽頭ぬぐい液、糞便は、当所に搬入され、急性脳炎対象ウイルスの遺伝子検査を実施したところ、髄液からJEV、咽頭ぬぐい液からヒトヘルペスウイルス6型(HHV6)、咽頭ぬぐい液と糞便からパレコウイルス1型(PeV1型)が検出された。

また、同日採取の髄液からJEV遺伝子が検出されたこと、第5病日および第14病日に採取されたペア血清のHI抗体価が、北京株とJaGAR01株に対して10倍未満から80倍に有意に上昇したことから、急性脳炎の原因はJEV感染によるものと診断された。なお、患者は脳炎に先行して発症2~4日前に発疹を伴う発熱を呈しており、HHV6、PeV1型の関与が推察された。

千葉県で以前に患者発生の届出がされた1990年および2008~2016年の間に採取されたブタ血清1,560検体において、HI抗体および最近の感染を示す2-ME感受性抗体保有状況について調査したところ、1990年、2008年、2014年、2015年、2016年は、調査期間におけるHI抗体陽性率の最高値が60~100%を示した。特に

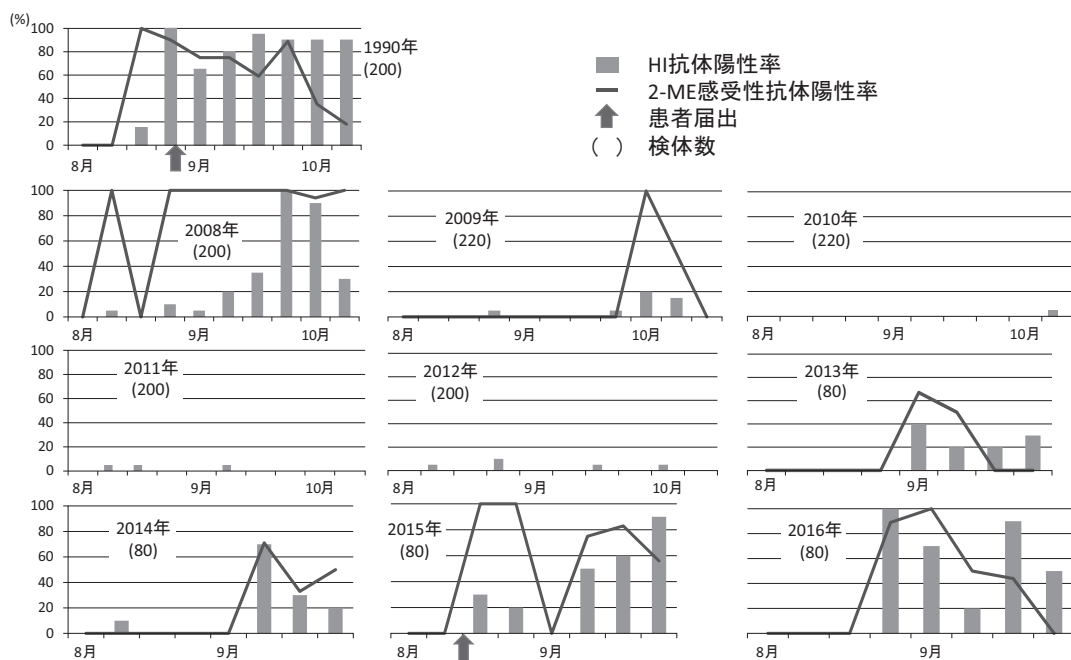


図1. HI抗体および2-ME感受性抗体陽性率と患者発生時期

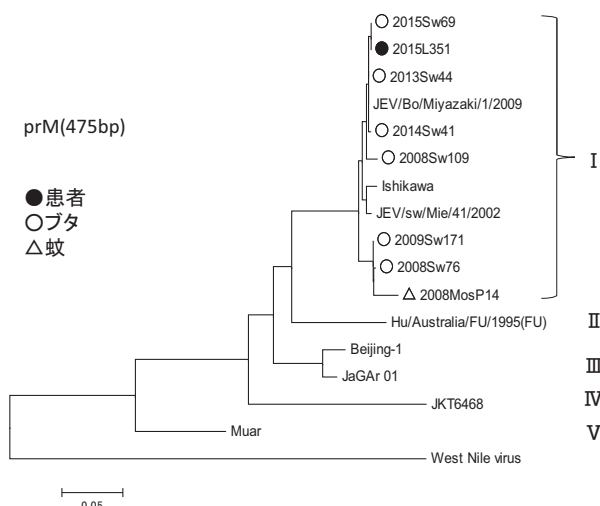


図2. 検出されたJEVのprM領域(475bp)の分子系統樹

患者発生があった1990年(200検体)と2015年(80検体)は、HI抗体陽性率の最高値が90%を超え、2-ME感受性抗体も高率に検出された(前ページ図1)。

また、2008年以降のブタ血清および同期間に採取された蚊6,980個体546プールについて、JEV遺伝子検査を実施した。その結果、ブタ血清22検体(2008年11検体、2009年1検体、2013年5検体、2014年2検体、2015年3検体)および蚊3プール(すべて2008年)からJEV遺伝子を検出した。患者、ブタ血清、蚊から検出されたJEV遺伝子について、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、分子系統樹を作成した。患者、ブタ、蚊から検出された遺伝子型はすべてJEV I型で、患者から検出されたJEV遺伝子と同年にブタから検出されたJEV遺伝子は高い相同性が認められた(図2)。このことから、患者から検出されたウイルスは千葉県内に存在していたウイルスと近似していることが確認された。

ブタまたは蚊からJEV遺伝子が検出された年は2-ME感受性抗体陽性率の最高値が50%を超えており、これらの年のJEVの活動は活発であったと考えられた。患者発生翌年の2016年は、ブタや蚊からJEV遺伝子は検出されなかったが、HI抗体および2-ME感受性抗体陽性率の最高値は90%を超え、依然としてJEVの活動は活発であった。

患者の居住地は養豚業が盛んな地域にあり、蚊の刺咬も日常的に確認されたことから、感染リスクが高い環境であったことがうかがえた。日本脳炎ワクチンの接種対象年齢ではあったが、標準的接種年齢に達して

いなかったため未接種であった。今回のワクチン未接種児の患者発生を受けて、日本小児科学会と千葉県医師会・千葉県小児科医会は感染リスクの高い小児に対して早期ワクチン接種を推奨した。千葉県は今後も患者発生が懸念されることから、ブタと蚊の調査を継続しJEVの動態を注視する。調査結果および流行期の情報、蚊の防除等について迅速に情報提供し、予防啓発を継続していく予定である。

千葉県衛生研究所

ウイルス研究室

迫立のり子 平良雅克 秋田真美子

西嶋陽奈 堀田千恵美 小川知子

医動物研究室

田崎穂波 竹村明浩

<特集関連情報>

2016年の長崎県対馬市における日本脳炎患者発生およびその背景に関する疫学調査

はじめに

2016年第39週(9月26日～)に、感染症発生動向調査(NESID)において、長崎県対馬保健所管内の医療機関より日本脳炎症例が4例報告された(表)。4例は、全例で対馬市での感染が推定され、平時は屋外で活動しており、自立した生活が可能であった。これまでに当該保健所管内からの報告例は無かった。近年の日本脳炎患者の報告数は全国でも年間10例程度であり、同一地域内から、1シーズンで4例の日本脳炎が報告されることは、極めて異例である。今回の報告事例の増加について評価するために現地で疫学調査を実施したので報告する。

方法

2005～2015年までに、対馬市内の入院施設のある医療機関(長崎県対馬病院:2015年5月17日の再編統合以前は、長崎県対馬いづはら病院、長崎県中対馬病院、および、長崎県上対馬病院)において脳脊髄液検査を行った症例について、診療録から日本脳炎であった可能性のある症例について後方視的に検討した。なお、対馬市における脳脊髄液検査はほぼすべてこれらの医療機関で実施されている。

調査対象期間に脳脊髄液検査が行われた症例のうち、検査結果が細菌感染など日本脳炎を明確に除外できる症例や、がん治療目的など明らかに他の中枢神経

表. 感染症発生動向調査において2016年対馬市から報告のあった日本脳炎症例(n=4)

症例	発症日	年齢	性別	ワクチン接種歴	症状	検査方法
①	2016.8.29	86	男	不明	発熱・脳神経麻痺・運動失調	IgM抗体(血清)
②	2016.8.19	78	男	不明	発熱・意識障害	IgM抗体(血清)
③	2016.8.28	80	女	不明	発熱・頭痛・嘔吐	IgM抗体(血清)
④	2016.9.15	77	男	不明	発熱・頭痛・意識障害・運動失調	IgM抗体(血清)

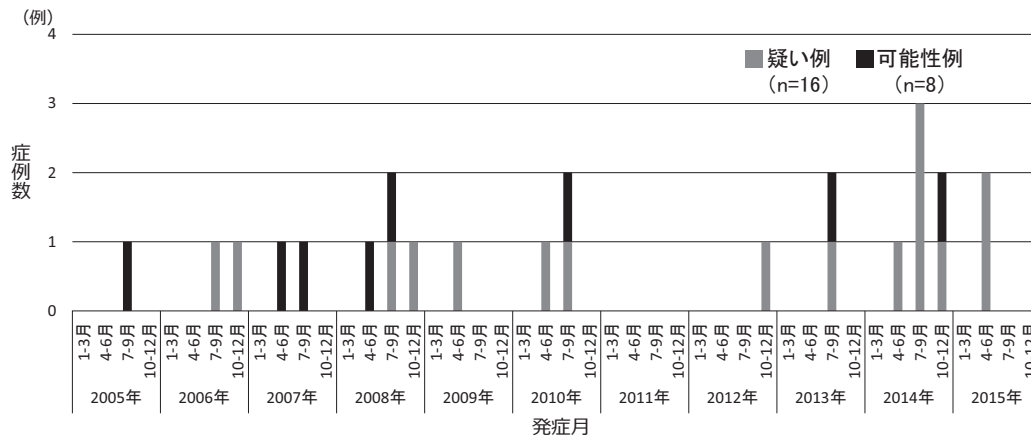


図. 2005～2015年までに対馬病院・上対馬病院に受診歴のある原因不明の急性脳炎および無菌性髄膜炎症例(n=24)

疾患や理由が原因で検査が行われた症例(細胞数>1,000cells/3 μ L, 蛋白>100mg/dL, CEA>5.0ng/mL), ならびに媒介蚊の非活動期(1～3月)に検査を実施した症例を除外した。残った症例の診療録から詳細な情報収集を行い, 症例定義に合致する日本脳炎の疑い症例を抽出し, これを記述した。

症例定義は, 疑い例を38°C以上の発熱と少なくとも以下の1つ以上の症状(意識障害, 精神症状, 強い頭痛, 髄膜刺激症状, 神経学的局所症状, 初発の痙攣, 泉門の膨隆)を呈し, 他の原因微生物・疾患に合致しないものとした。可能性例は, 疑い例の基準を満たし, 少なくとも以下の1つ以上の症状・所見(錐体外路症状, 頭部MRIで基底核や視床に異常信号)を呈するものとした。

結果

診療録調査は, 2016年10月に実施した。2005～2015年までに脳脊髄液検査を行った症例のうち, 明らかに他の中枢神経疾患が疑われる症例と媒介蚊の非活動期の症例を除外し, さらにそのうち診療録の確認が可能であった156例(対馬病院94例, 上対馬病院62例)について診療録から情報収集を行った結果, 疑い例16例(67%), 可能性例8例(33%)を認めた(図)。

基本属性: 疑い例および可能性例計24の内訳は, 女性が14例(58%), 年齢中央値は73.5歳(範囲:0-86歳)。症例の居住地は対馬市全体に分布しており, 町ごとの発症率は人口10万人年対, 上対馬町10.4, 上県町9.2, 峰町4.8, 豊玉町8.7, 美津島町6.5, 厳原町6.0であった(1例は居住地不明のため除外)。

臨床症状・頭部MRI検査について: 発熱(平均38.7°C)以外に, 中枢神経症状が多く認められた。中枢神経症状では, 意識障害が11例(46%)認められた。一般所見として, 顕微鏡的血尿が7例(29%), 低ナトリウム血症が5例(21%)に認められた。また, 中には日本脳炎に特徴的である錐体外路症状を呈した症例もあった。頭部MRI検査については, 10例(42%)で実施されていた。そのうち, 視床に病変を認めた症例が2例, 基底核に病変を認めた症例が1例あった。

入院後の転帰: 全例入院歴があり, 入院期間は, 中央値は10.5日(範囲:1-106日), 転帰は, 自宅退院12例(50%), 転院4例(17%), 施設入所3例(13%), 死亡退院3例(13%), 転帰不明2例(8%)であった。日常生活動作(ADL: activities of daily living)についての評価は, 入院前は, 21例(88%)が自立, 3例(13%)がADL不明であったが, 退院時には, 7例(29%)に何らかの神経障害が残存, 3例(13%)が死亡, 2例(8%)がADL不明となっていた。

考察

疑い例, 可能性例の保存検体はなく, 日本脳炎に対する追加検査を実施することは不可能であったが, 診療録による過去の症例に対する調査より, 過去に一定数の日本脳炎が否定できない症例が対馬市で存在していたことが示された。これをベースラインと考えれば, 2016年の4例の報告は大きく逸脱したものではないと考えられた。今後症例が発生する可能性については, 原因不明の急性脳炎症例に対して日本脳炎を鑑別に挙げ検査を実施する, 対馬市における血清疫学調査を実施するなどして詳しく検討する必要がある。

謝辞: 本調査にご協力を賜りました医療機関(長崎県病院企業団 長崎県対馬病院, 長崎県病院企業団 長崎県上対馬病院)の関係者の皆様に心より感謝を申し上げます。

長崎県対馬市健康づくり推進部

健康増進課 井田清恵 川本実奈

長崎県対馬保健所

西畑伸二 村木伸幸 赤羽浅江 崎村芳子

長崎県環境保健研究センター

吉川 亮* 松本文昭 三浦佳奈 山下綾香

(*現所属は長崎県諫早食肉衛生検査所)

長崎県医療政策課 感染症・がん対策班

竹野大志

国立感染症研究所感染症疫学センター

新井 智 神谷 元 松井佑亮**

新橋玲子** (**非常勤研究員)

<特集関連情報>

2016年の長崎県対馬市における日本脳炎患者発生に伴う媒介蚊およびイノシシの調査

はじめに

日本脳炎は、日本脳炎ウイルス (Japanese encephalitis virus, 以下 JEV) の感染により引き起こされる急性ウイルス感染症である。本疾患は、主にコガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus* が媒介する蚊媒介感染症として知られており、蚊からブタ (ときに野鳥)、ブタから蚊の感染サイクルを形成している¹⁾。本邦における感染症発生動向調査に基づく患者報告数は、1990年代以降、10名以下で推移しており、長崎県においても2001~2009年まで患者報告がない状態が続いた。しかしながら2010年以降は、2010年に1例、2011年に2例、2013年に1例 (死亡例) が報告されている。このような中、2016年8月中旬~9月中旬にかけて、長崎県の離島である対馬市において4名の日本脳炎患者が連続するという稀有な事例が発生した (本号5ページ参照)。対馬市にはウイルス増幅動物となるブタが飼育されておらず、また媒介蚊に関する継続的な調査資料がないことから、原因究明を目的に媒介蚊および

ブタ非飼育地域における増幅動物として可能性のあるイノシシについて、JEVの感染状況、特にウイルス分離を主とした調査を行ったのでその概要を報告する。

調査方法

媒介蚊調査: 2016年10月に対馬市内の患者宅周辺4地点および牛舎・鶏舎3地点で1夜、患者宅周辺1地点および牛舎・鶏舎2地点で1夜の計2夜、のべ10地点で調査した。ブラックライトトラップおよびCDCドライアイストラップを用いて蚊を捕集し、分類・同定した。分類後の蚊は調査日、地点、種類および雌雄ごとに最大20個体を1プールとして、検出マニュアル²⁾に基づく JEV 遺伝子検索とウイルス分離試験に供した。

イノシシ調査: 2016年10~11月にかけて対馬市内で捕獲されたイノシシ *Sus scrofa* を対象とし、解体処理時に採取された血液から分離して得られた血清を、JEV に対する血中抗体 (抗 JEV-IgM, 抗 JEV-IgG) 価測定、検出マニュアルに基づく JEV 遺伝子検索およびウイルス分離試験に供した。

結果および考察

媒介蚊調査で得られた蚊の捕集結果を表に示す。JEVの主要な媒介蚊として知られるコガタアカイエカは捕

表. 対馬市における日本脳炎媒介蚊調査結果

調査場所	蚊の種類	10月6日夜~7日朝				10月7日夜~8日朝			
		捕集数	作製 プール数	調査結果 PCR	調査結果 分離	捕集数	作製 プール数	調査結果 PCR	調査結果 分離
家1	<i>Aedes vexans nipponii</i>	1	1	—	—	2	1	—	—
	<i>Anopheles</i> spp.	0	—	—	—	2	1	—	—
	<i>Culex bitaeniorhynchus</i>	0	—	—	—	1	1	—	—
	<i>Culex pseudovishnui</i>	1	1	—	—	0	—	—	—
	<i>Orthopodomyia anopheloides</i>	0	—	—	—	1	1	—	—
家2	<i>Aedes reversi</i>	2	1	—	—	0	—	—	—
	<i>Armigeres subalbatus</i>	4	1	—	—	0	—	—	—
家3	<i>Armigeres subalbatus</i>	1	1	—	—	0	—	—	—
	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	1	1	—	—	0	—	—	—
家4	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	2	1	—	—	0	—	—	—
農1	<i>Armigeres subalbatus</i>	2	1	—	—	0	—	—	—
	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	2	1	—	—	0	—	—	—
農2	<i>Aedes vexans nipponii</i>	0	—	—	—	10	2	—	—
	<i>Aedes</i> spp.	0	—	—	—	4	2	—	—
	<i>Anopheles</i> sp.	0	—	—	—	1	1	—	—
	<i>Armigeres subalbatus</i>	2	1	—	—	3	2	—	—
	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	0	—	—	—	1	1	—	—
	<i>Culex</i> spp.	4	1	—	—	0	—	—	—
	Mosquitoes, but not identified	4	2	—	—	0	—	—	—
農3	<i>Aedes vexans nipponii</i>	1,462	74	—	—	2,429	123	—	—
	<i>Aedes</i> spp.	5	2	—	—	8	2	—	—
	<i>Anopheles koreicus</i>	0	—	—	—	1	1	—	—
	<i>Anopheles sinensis</i>	2	1	—	—	0	—	—	—
	<i>Anopheles</i> spp.	19	2	—	—	16	3	—	—
	<i>Armigeres subalbatus</i>	1	1	—	—	0	—	—	—
	<i>Culex mimeticus</i> group	0	—	—	—	1	1	—	—
	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	94	7	—	—	52	3	—	—
	Mosquitoes, but not identified	0	—	—	—	14	1	—	—
	合計	1,609	100	0	0	2,546	146	0	0

集された蚊4,155個体中152個体であり、最も多く捕集されたのはキンイロヤブカ *Aedes vexans* の3,904個体であった。捕集時期が10月であり、コガタアカイエカを始め、その他の種類の蚊の発生のピークも過ぎているため、全体的に捕集数が少なかったものと考えられた。

イノシシ調査の結果、19頭分のイノシシ血清が得られた。これらを用いて抗JEV-IgM抗体および抗JEV-IgG抗体を測定した結果、最近の感染の指標である抗JEV-IgM抗体陽性の個体は確認できなかったが、感染歴の指標となる抗JEV-IgG抗体陽性の個体は19頭中6頭(31.6%)であった。したがって、ブタが存在しないこの地域にあつては、イノシシが増幅動物となっている可能性が示唆された。

次に両調査で得られた4,155個体246プールの媒介蚊および19頭分のイノシシ血清を用いてJEVの探索を試みたが、JEV遺伝子の存在は確認できず、さらにウイルスも分離されなかった。

今回実施した媒介蚊およびイノシシを対象とした調査結果からは、明らかな感染経路等の原因究明の同定に繋がる結果は得られなかった。これは媒介蚊の調査時期が患者発生を確認した後の10月であり、一般的な蚊の活動時期のピークを過ぎていたこと等が原因として挙げられる。しかしながらイノシシの抗体保有調査では31.6%のイノシシが抗JEV-IgG抗体陽性であり、このことは対馬市におけるJEVの分布を明確に示すものである。従って、日本脳炎の流行状況の把握と予防に向けた取り組みとして、今後も対馬市でのJEVの媒介蚊および日本脳炎流行におけるイノシシの役割について引き続き調査を継続していく必要があると考えられた。

謝辞：媒介蚊捕集調査にご協力いただいた長崎大学熱帯医学研究所の森田公一教授、同研究所病害動物学分野の砂原俊彦先生、比嘉由紀子先生、二見恭子先生、現地蚊捕集に協力いただいた畜産農家および対馬振興局、イノシシ血清サンプル採取に協力いただいた対馬市役所および対馬保健所の関係各位に感謝する。

参考文献

- 1) Morita K, *et al.*, Rev Sci Tech Off Int Epiz 34 (2): 441-452, 2015
- 2) 病原体検出マニュアル 平成25年8月8日改訂「日本脳炎」

長崎県環境保健研究センター

吉川 亮* 松本文昭 三浦佳奈 山下綾香

*現所属は長崎県諫早食肉衛生検査所

長崎県対馬保健所

西畑伸二 村木伸幸

長崎県医療政策課感染症・がん対策班

竹野大志

<特集関連情報>

2007～2016年に報告された日本脳炎患者検体の解析結果

はじめに

わが国においては、日本脳炎ワクチンの普及や媒介蚊の制御などに伴い1992年以降日本脳炎患者数は毎年10例以下で推移していた。しかしながら2016年に長崎県対馬市での4例を含む11例の日本脳炎患者が報告され、患者数が10例を超えた。本稿では日本脳炎の実験室診断法の紹介と2007～2016年の10年間の日本脳炎患者から採取された検体について、国立感染症研究所(感染研)ウイルス第一部第二室で行った検体の解析結果について報告する。

日本脳炎の診断のための検査法

日本脳炎の実験室診断法として、ウイルス遺伝子検出、抗体検査およびウイルス分離があげられる。抗体検査にはHI (hemagglutination inhibition; 赤血球凝集抑制)法、IgM捕捉ELISA法、IgG ELISA法、中和試験法等がある。日本脳炎はウイルス血症の期間が短く、脳炎発症時には急性期検体からであってもウイルス遺伝子検出およびウイルス分離は困難である。従って、抗体検査が実験室診断として有効である。しかしながら抗体検査は、他のフラビウイルスとの交差反応性を伴うことがあるので注意を要する。そのため、特異性の高い中和試験法が最も信頼性の高い検査法である。感染研では日本脳炎の実験室診断法としてIgM捕捉ELISA法および中和試験法を整備しており随時検体を受け付けている。

過去10年間の感染研での解析方法

2007～2016年に54例の日本脳炎患者が報告され、そのうち35例から採取された検体の解析を感染研で実施した。IgM捕捉ELISA法は全例に対して実施され、35例すべての検体で陽性であった。IgG ELISAは2007年および2010、2011年の10例に対して実施され、いずれの検体でも回復期検体で陽性であった。また、中和試験は2015年以前に実施されたのは1例だけであったが、2016年には解析を行った10例全例に対して実施された。2016年の検体解析では、北京株を用いた中和試験を行い、すべての回復期血清で50%プラーク減少法における中和抗体価が1,000倍以上であった。

なお、急性期検体に対しては、ウイルス遺伝子の検出を試みたが、成功したのは2013年の2例のみであった。さらに、2016年には発症当日の髄液も入手できたため、RT-realtime PCRに加えて、次世代シーケンサーによる解析を試みたが、ウイルス遺伝子は検出されなかった。

2016年の日本脳炎患者の情報

前述の如く、2016年には長崎県対馬市での4例を含む11例の日本脳炎患者が報告された。報告されたのは

＜特集関連情報＞

2007～2016年度のヒトの日本脳炎中和抗体保有状況ならびに日本脳炎ワクチン接種状況

はじめに

感染症流行予測調査は、1962年に伝染病流行予測調査事業（2000年からは感染症流行予測調査事業）として、集団免疫の現状把握および病原体の検索等の調査を行い、各種疫学資料と合わせて検討し、予防接種事業の効果的な運用をはかり、さらに長期的視野に立ち総合的に疾病の流行を予測することを目的に開始された事業である。実施の主体は厚生労働省健康局結核感染症課であり、都道府県、地方衛生研究所、国立感染症研究所が協力し、血清疫学調査（感受性調査）、病原体検索（感染源調査）を全国規模で実施している。

本事業で実施している日本脳炎ウイルスに対する抗体測定法は中和法であるが、2007年度よりPAP法による中和抗体測定を導入し、現在に至っている。2016年度調査では、東京都、富山県、愛知県、三重県、大阪府、愛媛県の6都府県で調査を実施した。2016年度調査の詳細は、今後発行予定の2016年度感染症流行予測調査報告書（厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症疫学センター）を参照されたい。

年齢別日本脳炎ワクチン接種率

日本脳炎ワクチンの定期予防接種対象年齢は、第1期が生後6か月～90か月未満、第2期が9～13歳未満（2007年4月2日～2009年10月1日生まれの者は生後6か月～90か月未満と9歳～13歳未満の期間内であれば定期接種として第1期と第2期の接種が可能）であるが、2005年5月30日～2010年3月31日まで日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が行われなかったため、1995年4月2日～2007年4月1日に生まれた者で第1期および第2期の接種が終わっていない者を対象に20歳に至るまでは、定期接種として合計4回のワクチンを定期接種として受けることができる。

標準的な接種年齢は3歳で2回（第1期初回1回目と2回目）、4歳で1回（第1期追加）、9歳で1回追加（第2期）の計4回である。しかしながら、2015年に千葉県で10か月齢（感染症発生動向調査の診断時月齢は11か月）の乳児で日本脳炎の症例が報告されたのを契機に、これまでの3歳よりも低年齢からの接種が実施されている。2005年まで第3期として14～15歳にさらに1回追加が行われていたが、同年7月29日に第3期は中止となっている。

2016年度感染症流行予測調査事業に基づき報告された日本脳炎ワクチン接種率は、53.6%（接種有857名/未接種243名/接種歴不明499名）であった。なお、接種歴は1回以上あれば有りとした。年齢別にみると、0歳2.6%（接種有1名/未接種28名/接種歴不明9名）、1歳5.7%（接種有5名/未接種63名/接種歴不明20名）、2

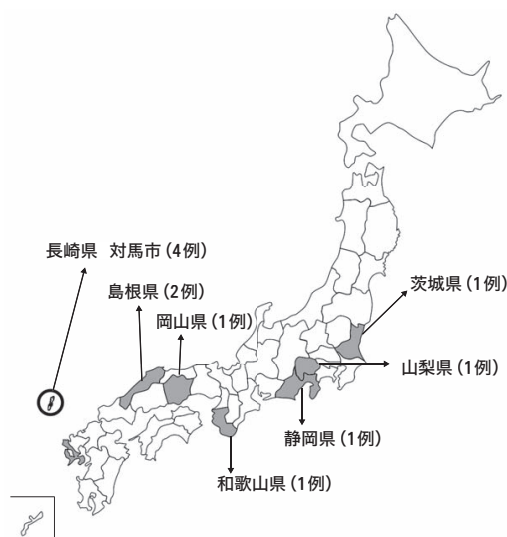


図. 2016年の日本脳炎患者報告地域

表. 2016年の日本脳炎患者情報

発症月	報告都道府県	年齢	性別
8月	長崎県	80代	男性
8月	長崎県	70代	男性
8月	長崎県	80代	女性
9月	長崎県	70代	男性
9月	島根県	60代	女性
9月	島根県	80代	女性
9月	岡山県	60代	女性
9月	和歌山県	40代	男性
8月	静岡県	60代	女性
8月	山梨県	60代	女性
9月	茨城県	70代	男性

4例が長崎県対馬市、2例が島根県、その他は1例ずつで、西から、岡山県、和歌山県、静岡県、山梨県、茨城県であった。患者報告地域を図に示す。

発症月は全例、8月、9月であった。患者の年齢は40代の1人を除いて、他は65歳以上の高齢者であった。また、男性が5人、女性が6人と明らかな男女差は認めなかった。2016年に報告された日本脳炎の患者情報を表に示す。

おわりに

過去10年間に報告された日本脳炎患者から採取され、感染研で解析を行った検体の解析方法および結果について記載した。また、2016年の日本脳炎患者の情報についても紹介した。日本脳炎においては、急性期検体からであってもウイルス遺伝子の検出は困難である。そのため、日本脳炎の診断においては、ウイルス遺伝子を検出する試みを継続するだけでなく、抗体検査法を整備しておくことが極めて重要である。

謝辞：各都道府県衛生研究所、保健所、医療機関の関係者および関係機関に深謝申し上げます。

国立感染症研究所ウイルス第一部

前木孝洋 谷口 怜 田島 茂 加藤文博

中山絵里 西條政幸 林 昌宏

神奈川県衛生研究所 高崎智彦

歳3.4% (接種有2名/未接種40名/接種歴不明16名), 3歳50.0% (接種有25名/未接種13名/接種歴不明12名), 4歳87.1% (接種有27名/未接種4名/接種歴不明0名), 5歳92.9% (接種有26名/未接種1名/接種歴不明1名), 6歳95.7% (接種有22名/未接種0名/接種歴不明1名), 7歳96.6% (接種有28名/未接種0名/接種歴不明1名)であった。その後は年齢とともに減少した(図1)。

厚生労働省が発表している日本脳炎ワクチンの実施率を図2に示す。実施率の計算方法は、地域保健事業報告の定期的予防接種被接種者数を分子とし、標準的な接種年齢期間の総人口を総務省統計局推計人口(各年10月1日現在)から求め、これを12カ月相当人口に推計した人口を分母として計算したものである。2004年に日本脳炎ワクチン接種後に重篤なADEM (acute disseminated encephalomyelitis: 急性散在性脳脊髄炎)症例が報告されたことから2005年5月30日~2010年3月31日まで日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えが行われた(本号15ページ参照)。そのため、2005~2009年度の日本脳炎ワクチンの実施率は激減した(図2)。ワクチンの製造法がマウス脳由来から細胞培養法に変更され、2009年2月23日に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが製造承認された。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは2009年6月2日に発売され、積極的勧奨の差し控えは2010年3月31日に終了し、ワクチンの供給状況を踏まえつつ、順次積極的勧奨を再開した。2010年度の実施率は171.6%で100%を上回っている。しかしながら第2期の実施率は低い割合で推移している(図2)。

2016年度の感染症流行予測調査では6都府県、合計1,599名について日本脳炎中和抗体価が測定された(図3)。1:10以上の抗体保有率は、0~5か月齢50.0%, 6~11か月齢5.9%, 1歳8.0%, 2歳15.5%, 3歳68.0%, 4歳87.1%, 5歳89.3%であった。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの導入以降、積極的勧奨が再開されたこと、2009年(高知県)および2011年(沖縄県)に1歳の日本脳炎症例が報告されたこと等により、医療現場において積極的なワクチン接種が実施され、高い接種率が維持されたことで、抗体保有率も高く維持されていることが推

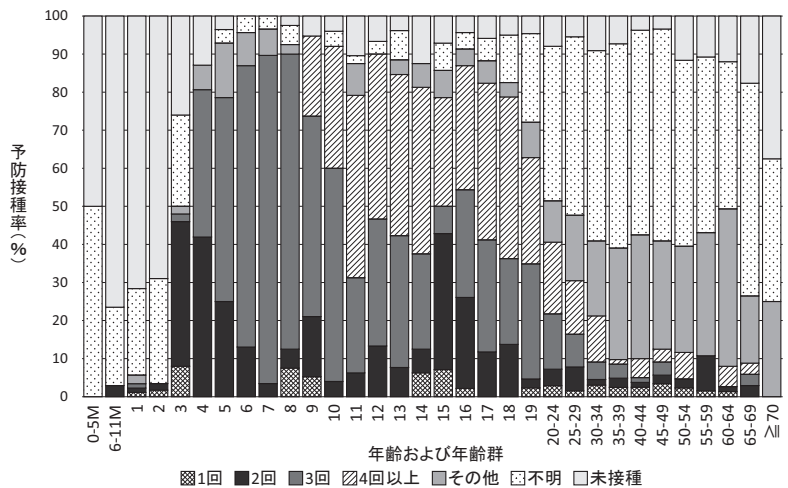


図1. 年齢別日本脳炎ワクチン接種率(2016年度感染症流行予測調査)

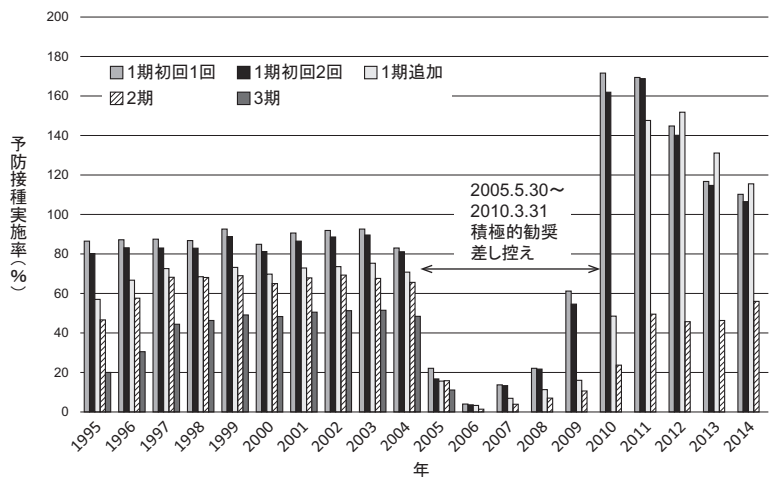


図2. 日本脳炎ワクチン実施率(厚生労働省)

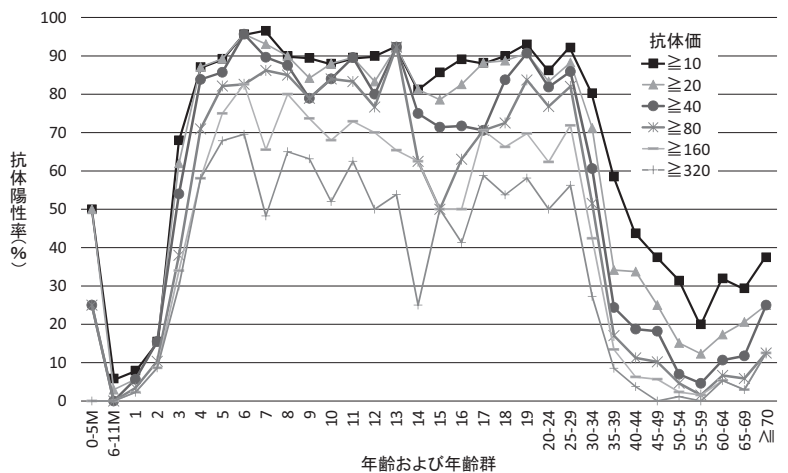


図3. 日本脳炎中和抗体陽性率(2016年度感染症流行予測調査)

察される。その後、90%程度の抗体保有率が維持されるが、2016年度の調査では14歳の抗体保有率が低く、他の年齢に比べワクチン接種率も低かった(図3)。積極的勧奨が差し控えられていた年齢層でもあるため、今後注視していく必要がある。

年度別年齢/年齢群別日本脳炎中和抗体保有状況

1988年度, 1992年度, 2004年度, 2008年度, 2012年度, 2014年度, 2016年度の抗体保有状況を比較した

(本号2ページ図5参照)。2016年度の0～2歳の抗体保有率は、1988年度、1992年度と比較すると、著明に低下していた。2008年度の幼児の抗体保有率は、2005年5月の積極的勧奨の差し控えの影響を強く受けて非常に低い。その後、定期接種対象年齢の接種率の改善とともに小児における抗体保有率も改善している。一方成人においては、40～60歳の抗体保有率の最も低い年齢群が年代とともに徐々に高い年齢層へ移動し、2016年度の調査では55～59歳に移動している。さらに高齢の年齢層では、年齢が上昇するとともに若干の抗体保有率の上昇が認められるものの、近年徐々に抗体保有率は低くなっている。

まとめ

2005年5月30日に日本脳炎ワクチンの定期予防接種の積極的勧奨が差し控えとなったことから、接種者数が激減し、勧奨差し控え期間中に定期接種の対象となった年齢群では抗体保有率の低い状況が続いていた。しかし、積極的勧奨の再開によって差し控え前と同等あるいはそれ以上に回復している。

2016年の熊本地震による化学及血清療法研究所(化血研)の製造設備の被害により化血研の日本脳炎ワクチンの製造量の減少が続いた。また、これまで日本脳炎ワクチンの定期接種を実施していなかった北海道でも日本脳炎ワクチンの定期接種が始まったこと、加えて2015年の10か月齢乳児における日本脳炎の発症に基づき、3歳よりも低年齢で接種が奨められることにより、一時的に6か月～3歳までの年齢群すべてが接種対象者として扱われるようになった。このため、必要ワクチン量が増加し、相対的にワクチン供給量が逼迫している。日本脳炎ワクチンは1978年に勧奨接種として始まったことから、日本脳炎ワクチンを過去に受けたことのある年齢群は2017年現在、63歳よりも若い年齢層である。抗体保有率の最も低い年齢群は、年代とともに高齢者側へ移動しており、2016年度の調査では55～59歳群まで移動している。東南アジア等、日本脳炎ウイルスの侵淫する地域では、通常患者発生は5歳以下の小児と60歳以上の高齢者の二峰性を示し、小児での患者発生の方が成人よりも多い。日本における日本脳炎患者の発生は、小児においては日本脳炎ワクチンの接種により抑制され、全体の発生数は非常に少ないものの高齢者が全体の大部分を占めている。最も発症者の多い年齢層は60歳以上の高齢者のため、今後、抗体価の低い年齢群がさらに高齢者側へ移動していくと患者発生が増加する可能性がある。日本における高齢者の日本脳炎発症を予防するために、高齢者に対する感染予防および発症予防対策が検討されるべき時期に来ているかもしれない。今後、高齢者の抗体保有率の推移を注視していく必要がある。

国立感染症研究所感染症疫学センター

新井 智 佐藤 弘 奥野英雄 森野紗衣子

多屋馨子 大石和徳

同 ウイルス第一部

林 昌宏 田島 茂 西條政幸

1988, 1992, 2004, 2008, 2012, 2014, 2016年度

感染症流行予測調査事業日本脳炎感受性調査担当

宮城県, 山形県, 群馬県, 東京都, 新潟県,

富山県, 愛知県, 三重県, 大阪府, 島根県,

広島県, 山口県, 香川県, 愛媛県, 高知県,

佐賀県, 熊本県, 大分県, 沖縄県および各都府県

衛生研究所

<特集関連情報>

わが国のブタにおける日本脳炎に対するHI抗体保有状況(2016年感染症流行予測調査より)

はじめに

ブタは日本脳炎ウイルス(JEV)の主要な増幅動物で、JEVに対する感受性が高く、viremiaの期間が4～5日程度^{1,2)}と比較的長い。ブタの体内で増殖したウイルスは、蚊(主にコガタアカイエカ)の吸血行動によりヒトや他の動物へ感染する。いわゆる肉用の肥育ブタは、経済的観点から6～10カ月程度の飼育期間で出荷されるため生涯で2回の夏季を経験することはない。そのため、毎年日本脳炎ウイルスに対してnaiveなブタが環境に供給され、毎年JEVの増幅動物として機能すると考えられている。ブタにおけるJEVに対する抗体の保有状況を調査することは、採血時点の2カ月～数カ月の感染状況を示し、感染予防の注意を促すためにも非常に重要である。本稿では2016年度感染症流行予測調査において実施された日本脳炎感染源調査の結果(暫定結果)について報告する。

対象および方法

2016年度は33の道県において日本脳炎感染源調査〔ブタにおける日本脳炎ウイルスに対する赤血球凝集抑制抗体(HI抗体)保有状況調査〕が実施された。

検体の採取時期および回数については、原則として5～9月の間ではあるが、地域により①沖縄県:5月上・中・下旬,6月上・中・下旬,7月上・中・下旬,8月上旬の10回,②沖縄県を除く近畿地方以西の各県:7月上・中・下旬,8月上・中・下旬,9月上・中旬の8回,③北海道および東北地方の各県:7月下旬,8月上・中・下旬,9月上・中・下旬の7回,④上記以外の各都県:7月中・下旬,8月上・中・下旬,9月上・中・下旬の8回とした。

検体は、各道県においてなるべく自地域産のブタが集まると畜場1～2カ所から1回につき10頭のブタから採取された血清とし、検体を採取するブタの種類や性別は問わないが、生後5～8月齢のブタとした。

ブタから採取された検体は、各道県の衛生研究所において「感染症流行予測調査事業検査術式(厚生労働

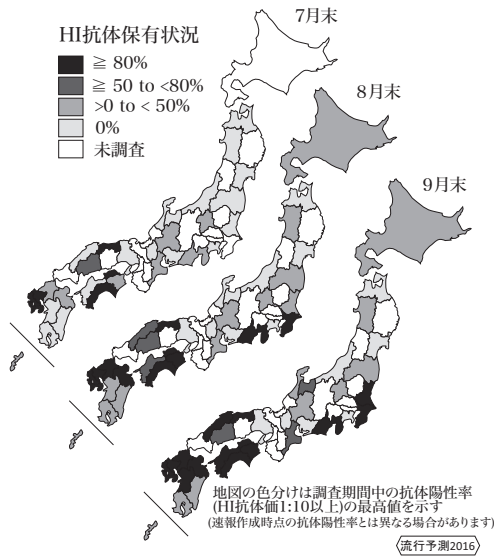


図. 2016年のブタの日本脳炎ウイルスHI抗体保有状況

省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所感染症流行予測調査事業委員会(2002年6月)」に準じ, HI抗体価が測定され, HI抗体価1:10以上を抗体陽性とした。結果は国立感染症研究所感染症疫学センター第三室に報告され, 当室で集計, 解析を行った。なお, 本報告は2017年6月時点における暫定結果によるものである。

結果

合計で3,537頭のブタから血液を採取しHI抗体価を測定した。図に2016年7~9月末までの抗体陽性率の推移を示した(なお, 地図の色分けは, 調査開始から当該月の月末までに実施された調査における最高抗体陽性率を示しており, 当該月の抗体陽性率を示したのではない)。

2016年7月末までに31県で調査が実施され, このうち14県において抗体陽性のブタが確認された。8月末までには33道県で調査が行われ, 抗体陽性のブタが確認されたのは24道県に増加し, 9月末までには調査した33道県のうち26道県に抗体陽性のブタが確認された。また, 抗体陽性率が50%を超えた地域は, 7月末までは鳥取県, 広島県, 香川県, 高知県, 佐賀県, 長崎県の6県のみであったが, 8月末までには, 千葉県, 静岡県, 島根県, 徳島県, 愛媛県, 福岡県, 大分県の7県が加わり13県に増加した。9月末までには上記13県に茨城県, 富山県, 三重県, 熊本県を加えた17県で抗体陽性率が50%を超えた。

考察

2016年度の調査において, 調査が実施された33道県のうち26道県で抗体陽性のブタが確認され, 抗体の確認された地域のうち6割以上の17県(65.4%)で抗体陽性率が50%を超えた。これは, 2014年度の結果(35道県のうち22県で抗体陽性のブタが確認され, 17県で抗体陽性率が50%を超えた), 2015年度の結果(35道県のうち29県で抗体陽性のブタが確認され, 15県で抗体陽性率が50%を超えた)と比べてほぼ同等の結果であ

り, 九州, 四国で抗体陽性のブタが確認された地域すべてで80%以上の高い抗体陽性率が確認された(本号2ページ図6参照)。2016年のブタの抗体保有率の状況は, 2014年, 2015年と同様の傾向を示し, 2年連続北海道でHI抗体が確認されたこと, HI抗体陽性率の高い地域(茨城県, 千葉県, 静岡県, 鳥取県, 四国, 九州の大部分)は毎年高い傾向であった。

感染症発生動向調査により報告された近年の日本脳炎患者数は10名前後であるが, 2016年には長崎県対馬市では4名の日本脳炎症例の集積が確認されており, 引き続きワクチン接種や蚊対策等による感染・発症予防対策が必要である。

最後に感染症流行予測調査事業は, 都道府県衛生研究所, 国立感染症研究所等の参加協力により構築されており, 関係者および関係機関に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Ricklin ME, *et al.*, *Veterinary Research* 47: 34, doi:10.1186/s13567-016-0319-z, 2016
- 2) van den Hurk AF, *et al.*, *Annual Review of Entomology* 54: 17-35, doi:10.1146/annurev.ento.54.110807.090510, 2009

国立感染症研究所感染症疫学センター

佐藤 弘 新井 智 森野紗衣子 奥野英雄
多屋馨子 大石和徳

同 ウイルス第一部

林 昌宏 田島 茂 西條政幸

2016年度感染症流行予測調査事業

日本脳炎感染源調査担当

北海道, 青森県, 宮城県, 秋田県, 福島県,
茨城県, 群馬県, 千葉県, 神奈川県, 新潟県,
富山県, 石川県, 岐阜県, 静岡県, 愛知県,
三重県, 滋賀県, 兵庫県, 鳥取県, 島根県,
広島県, 徳島県, 香川県, 愛媛県, 高知県,
福岡県, 佐賀県, 長崎県, 熊本県, 大分県,
宮崎県, 鹿児島県, 沖縄県および各都道府県衛生
研究所

<特集関連情報>

蚊における日本脳炎ウイルス (JEV) 保有状況

1. JEVの国内動向調査ならびに保有蚊サーベイランス

日本脳炎ウイルス (JEV) の国内での動向は, 増幅動物であるブタのJEV抗体保有状況¹⁾と患者発生動向調査²⁾によって概ね把握されている。それによると, 近年の日本国内における日本脳炎患者数は年間10名程度で推移しているが, ブタの抗体価は毎年夏季に上昇し, 依然としてJEVの地域的な蔓延が強く示唆されている。さらに, 国内での主要な媒介蚊であるコガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus* の発生も毎年

広範囲で確認されており、国内における JEV の感染リスクは依然として高いと考えられる。媒介蚊調査と捕集蚊からのデングウイルス (DENV) を含むフラビウイルスの検出は、デング熱の国内感染例が発生して以降、多くの自治体で実施されているが、JEV 分離株の情報はあまり得られていない。我々は、日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨が差し控えられた2005年から継続して、日本各地で捕集したコガタアカイエカを中心とする蚊類から JEV の分離を試み、分離株の遺伝子解析を行ってきた。また、2006年からは3年間にわたり、ベトナムにおいて国内と同様の JEV 保有状況調査を行った³⁾。本稿では、長崎県およびベトナムにおける蚊の JEV 保有状況について紹介する。

2. 長崎県のコガタアカイエカにおける JEV 保有状況

2005年以降、長崎県諫早市内の畜舎および豚舎において、夏季の日没後から数時間、吸虫管によりコガタアカイエカを捕集した。周辺には幼虫発生源となり得る水田が存在し、ヒトの住環境も近い。毎年、1,000頭を目標に蚊を捕集し、種を同定後に最高27頭までを1プールとして乳剤を調製した。両地域から捕集された合計7,351頭のコガタアカイエカから340プールの蚊乳剤を作製し、C6/36細胞、Vero細胞およびBHK21細胞等を用いたウイルス分離に供した。JEV 保有蚊は、2015年を除き毎年確認されており、これまでに約100株の JEV が捕集蚊から分離された。プール陽性率は平均29.1% (0~95%)、MIR (陽性プールに最低1頭の

感染蚊が存在すると仮定した場合の蚊1,000頭中の感染個体数) は平均11.0 (0~47.5) であった。次いで、分離株のエンベロップ (E) 領域の遺伝子配列 (1,500塩基) をもとに分子系統解析を行ったところ、それら分離株の遺伝子型はすべて I 型であり、近年、日本を含む東アジア地域で報告されている株と遺伝的に極めて近いことが示唆された^{4,5)}。長崎県の本調査地では、ほぼ毎年、捕集蚊から高率に JEV が分離されていることから、夏季には常に JEV の活動が活発になる地域であることが示唆された。

3. ベトナムの蚊における JEV 保有状況

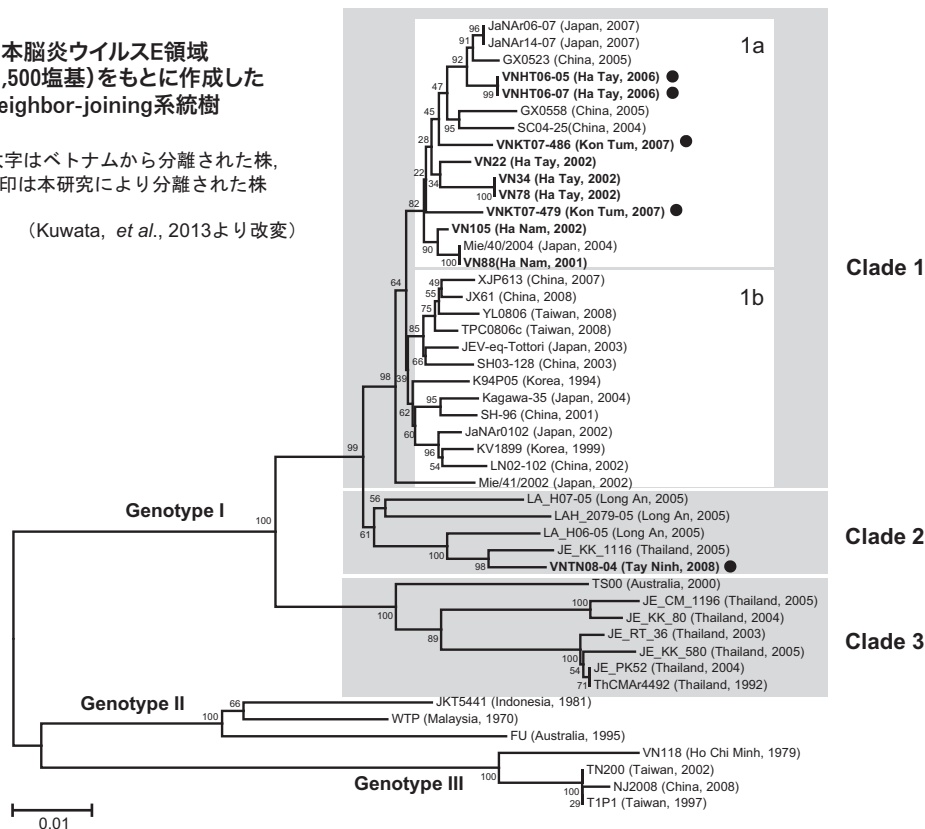
ベトナムは日本脳炎の浸淫地であると同時に、10万人に2.4人の割合で急性脳炎症候群 (AES) の患者が発生している⁶⁾。AESの多くが JEV あるいは DENV 感染によるものと考えられているが、その他の病原ウイルスによる可能性も示唆されていたことから、我々の調査は、コガタアカイエカ以外の蚊と JEV 以外のウイルスも対象とした。

2006~2008年の3年間で、ベトナム北部2都市 (Hanoi, Hai Phong)、中部1省 (Quang Binh)、高地4省 (Kon Tum, Gia Lai, Dak Lak, Dak Nong)、南部1省 (Tay Ninh) の8地域において、CO₂トラップおよび吸虫管による蚊の捕集を行い、5属26種、合計15,225頭の蚊を捕集した。そのうちの12,621頭から447プールの蚊乳剤を調製し、主に C6/36細胞接種によるウイルス分離を行ったところ、Hanoi市および Tay Ninh省で捕集されたコガタアカイエカから3株、Kon Tum省

図. 日本脳炎ウイルスE領域 (1,500塩基) をもとに作成した Neighbor-joining 系統樹

太字はベトナムから分離された株、
●印は本研究により分離された株

(Kuwata, *et al.*, 2013より改変)



のニセシロハシエカ *Cx. vishnui* から2株のJEVが分離された。E領域で作成した系統樹から、北部と高地から分離された4株は、日本、韓国、中国に広く分布するClade 1-1aに分類されたが、南部から得られた1株は、これら4株とは離れたクラスターに位置し、これまでにベトナム南部とタイから分離されたJEVが形成するクラスターClade 2に含まれることが分かった(前ページ図)。本調査により、ベトナムでは、コガタアカイエカ以外にニセシロハシエカもJEVを媒介することが判明した。また、国内には多様な遺伝子変異を有するJEVが存在し、それらは複数のルートを経て東シナ海を渡って日本に侵入していると推察された³⁾。

4. JEVの媒介蚊

JEVは、これまでに30種類以上の蚊から分離されている⁷⁾。たとえば、1995年にオーストラリアで初めて日本脳炎の患者が発生した際には、*Cx. annulirostris* から、タイではネッタイエカ *Cx. quinquefasciatus* とニセシロハシエカ *Cx. vishnui* から、台湾では *Cx. rubithoracis* とヨツホシエカ *Cx. sitiens* などからJEVが分離された。さらに、台湾と日本ではキンイロヤブカ *Aedes vexans*、中国ではオオクロヤブカ *Armigeres subalbatus* などのヤブカ属やクロヤブカ属からもウイルスが分離されている。これらは、実験的に媒介能が確認されたり、地域の優占種であるため媒介が十分予想された種類である。しかし、この中でも、日本にも生息する *Cx. vishnui* subgroup に属する近縁の3種(コガタアカイエカ、ニセシロハシエカ、シロハシエカ *Cx. pseudovishnui*) が、最も重要なJEVの媒介蚊であると認識されている⁷⁾。

JEVは、インドネシアを起源としてI型からV型まで5つの遺伝子型に分かれ、その後インド以東のアジア広域に拡散した⁸⁾。日本を含むアジア地域では、1990年代初めに一斉に遺伝子型がIII型からI型に遷移し、それ以降、日本での流行株はほぼI型である。近年、V型JEVが中国や韓国でコガタアカイエカから分離され、韓国ではさらに、アカイエカ種群 *Cx. pipiens* group、カラツイエカ *Cx. bitaeniorhynchus*、ハマダライエカ *Cx. orientalis* などのヒト以外に鳥類も好んで吸血する種類の蚊からウイルスが分離されている^{9,10)}。そのような中、2016年初秋に長崎県対馬市内で4例の日本脳炎患者が発生した。対馬と韓国の距離的な近さから、鳥類によるウイルスの侵入や鳥類嗜好性の蚊によるヒトへのJEVの媒介の可能性も検討すべきである。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 夏期におけるブタの日本脳炎抗体保有状況, 感染症流行予測調査速報
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-sokuhou/668-yosoku-rapid.html>
- 2) 国立感染症研究所, IDWR速報データ

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/data.html>

- 3) Kuwata R, *et al.*, *Am J Trop Med Hyg* 88: 681-688, 2013
- 4) 伊澤晴彦ら, 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業), 分担研究報告書, 98-105, 2013
- 5) 室田勝功ら, 第52回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 抄録, 48, 2017
- 6) Yen NT, *et al.*, *Am J Trop Med Hyg* 83: 816-819, 2010
- 7) Van Den Hurk AF, *et al.*, *Annu Rev Entomol* 54: 17-35, 2009
- 8) Solomon T, *et al.*, *J Virol* 77: 3091-3098, 2003
- 9) Takhampunya R, *et al.*, *Virol J* 8: 499, 2011
- 10) Kim H, *et al.*, *PLoS One* 10 (2): e0116547, 2015

国立感染症研究所昆虫医学部

室田勝功 小林大介 伊澤晴彦
佐々木年則 沢辺京子

<特集関連情報>

日本脳炎ワクチンの歴史と、マウス脳由来ワクチンから組織培養ワクチンへの変更について

日本脳炎ワクチンの歴史は、1954年の生物学的製剤基準公布まで遡る。翌1955年よりワクチンの製造・販売が開始された。製造株は日本国内で分離された中山株が選定された。当初の製造過程は、1) 中山株を脳内接種したマウスの脳を乳剤化する、2) 脳乳剤を遠心処理により沈渣と上澄みに分離する、3) 上澄みにホルマリンを添加しウイルスを不活化する、4) 不活化液を緩衝液で希釈後、充填するというものであり、精製過程はほとんど無いに等しかった。その後、硫酸プロタミンや活性炭末等による粗精製工程が組みこまれるようになり、徐々に精製度が増していった。それに伴い製剤基準もより厳しい条件へと変更が繰り返された。さらにアルコール沈殿法や超遠心法、カラムクロマトグラフィー法などの高度な精製法が開発され、より精製度の高いワクチンへと改良された。開発当初から使用されてきた中山株であったが、1980年代になると、その抗原性が野外分離株との間で乖離があること、さらに北京株の方がより多くの分離株に対し高い中和能を付与することが明らかとなった^{1,2)}。1988年にはワクチン製造株として、中山株以外も選定可能となり、日本国内では製造株が北京株に変更された。

製造初期より、ウイルス増殖基材であるマウス脳の成分によるアレルギー反応が危惧され、精製工程の改良が進められてきた。それでもマウス脳を使用する以上、完全に除去することは困難である。さらに動物愛護の観点からもマウス個体を使用しないワクチン製造法が望まれた。一方で1980年代には、フランスで培養

細胞を用いた不活化ポリオワクチンおよび狂犬病ワクチンの製造が始まった。ウイルス増殖用に使われた培養細胞である Vero 細胞は、元来1962年に千葉大学医学部の安村美博先生がアフリカミドリザル腎より樹立した細胞であり、世界保健機関 (WHO) もワクチン製造用細胞として認めている³⁾。培養細胞は増殖・維持・管理も比較的容易であり、製品の安定的供給の面からも利点が多い。このような背景から、1990年代から培養細胞を用いた新型ワクチン製造のための研究開発が進められた。しかしまだ開発途上であった2004年夏に、マウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種した中学生がその後重篤な急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を発症し、その後予防接種健康被害認定部会・認定分科会において日本脳炎ワクチンと ADEM 発症の因果関係が否定できないと認定された。この認定を踏まえ厚生労働省は、2005年5月30日に日本脳炎ワクチン接種の積極的な勧奨を差し控えるよう各自治体へ通知した。この発表により、各自治体や病院ではワクチン接種に対し非常に慎重な対応を選択することとなり、結果的にワクチン接種者の激減を招いた。これは事実上の接種中止状態に近く、その後数年間、小児における日本脳炎抗体保有率は非常に低い水準に落ち込んだ。それまで80%以上であった4～5歳児の抗体保有率が2008年には20%以下にまで落ちこんだ。さらに供給側も、需要のないマウス脳由来ワクチンの製造を打ち切る事態となった。この件により、より安全性が高いとされる新型ワクチンによる予防接種の早期実現が喫緊の課題となった。

積極的勧奨差し控えから3年半以上経過した2009年2月、一般財団法人阪大微生物病研究会 (阪大微研) が開発した細胞培養不活化日本脳炎ワクチン「ジェービックV」が承認され、同年6月より販売が開始された。また2011年には一般財団法人化学及血清療法研究所 (化血研) も同様の細胞培養ワクチン「エンセバック」の製造販売承認を取得した。勧奨差し控え前までは、国内の日本脳炎ワクチンを製造しているのは阪大微研と化血研の他に3社の5社であったが、現在では上記の2社のみとなっている。2010年より、低年齢層 (第1期) から順次ワクチン接種の勧奨接種が再開された。さらに勧奨差し控え期間中にワクチン接種を控えていた人が、接種対象期間を過ぎていても予防接種が受けられるよう救済措置がとられた。現在では20歳未満の抗体保有率は2005年以前と同様の高い水準にまで完全に回復している。ワクチン製造所が発表した論文によると、培養細胞由来日本脳炎ワクチンは、マウス脳由来日本脳炎ワクチンに比べ、ヒトに対し少ない抗原量で高い抗体価を誘導する⁴⁾。旧型ワクチンが溶解済みであったのに対し、新型では長期保存可能な凍結乾燥品となっている。

マウス脳由来成分が混入する余地のない細胞培養ワ

クチンではあるが、ADEMのような副反応が全く起こらないとは言い切れない。末期に製造されたマウス脳由来日本脳炎ワクチンにおいても、ADEMの原因物質候補とされるミエリン塩基性蛋白質の量は検出限界以下であった。ADEMの原因物質を特定することは非常に困難であり、さらにそのような物質が細胞培養ワクチンに存在するかしないかはわからない。細胞培養由来であるからということで安全性を過信することは避けたい。因果関係は不明であるが、新型ワクチンに変更後も接種後に ADEM を発症した例が報告されている。新型ワクチン接種後の死亡例として2例報告されている。これらの事例について、厚生労働省の予防接種部会で議論されたが、2例ともワクチンと死亡との因果関係は認められず、原因不明または他の要因により死亡した可能性が高いと結論づけられた。

新型ワクチンが承認されてすでに8年が経過した。勧奨接種差し控えに伴う、ワクチン接種の「空白」期間の影響も、日本脳炎ウイルスに対するヒトの中和抗体保有状況 (感受性) 調査により今では完全に消失したことが示されている。また2016年4月からは北海道でも日本脳炎ワクチンの定期接種が開始された。日本脳炎はワクチンで確実に予防できる感染症であることから、今後もワクチンの供給・接種体制をしっかりと維持していくことが大切である。

参考文献

- 1) 大谷 明, 改良日本脳炎ワクチン使用の手引き, 改良日本脳炎ワクチン研究会, 1988
- 2) Kitano T, Immunogenicity and field trial of Beijing -1 vaccine. WHO working group on Japanese encephalitis vaccine. Osaka, 1987
- 3) WHO, WHO Requirements for continuous cell lines used for biological's production, WHO Technical Report Series no. 745, 1987
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_745.pdf
- 4) Kikukawa A, *et al.*, Vaccine 30: 2329-2335, 2012
国立感染症研究所ウイルス第一部
田島 茂 谷口 怜 前木孝洋 中山絵里
加藤文博 西條政幸 林 昌宏

<特集関連情報>

日本脳炎ワクチンの需給体制

はじめに

日本脳炎は日本脳炎ウイルスにより発生する疾病で、ウイルス保有蚊が人の血液を吸う際、その唾液によって感染する¹⁾、以前は子どもや高齢者に多くみられた疾病である²⁾。一般に、日本脳炎ウイルスに感染した場合であっても、大部分の人は不顕性感染で終わり、脳炎の発症はおよそ1,000人に1人といわれる。

脳炎の発症は突然の高熱、頭痛、嘔吐で始まり、第2病日には髄膜刺激症状など神経症状が出現し、第3～5病日には意識障害、けいれん、異常運動、筋強直などが現れる。死亡は第7病日ごろの極期に起こることが多い。発症者の20～40%が死亡し、生存者の45～70%に精神障害などの後遺症が残ると言われている。これに対し、予防接種により日本脳炎の罹患リスクを75～95%減らすことができると報告されている。

定期接種における積極的勧奨について

日本脳炎は、1994（平成6）年の予防接種法改正に伴い、予防接種法に基づく定期の予防接種の対象疾病に追加されたが、マウス脳による製法の日本脳炎ワクチンを接種した後に重症ADEM（急性散在性脳脊髄炎）を発生した事例があったことから、2005（平成17）年5月以降、積極的勧奨が差し控えられた。

2009（平成21）年2月、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが薬事法（現、医薬品医療機器等法）に基づく承認を受けたことから、「予防接種に関する検討会」において、定期接種における位置づけに係る検討が行われ、同年3月に、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを速やかに定期の第1期の予防接種に使用できるワクチンとして位置付けることが必要であるとした「日本脳炎の予防接種の進め方に関する提言」がまとめられた。同提言を受けて、同年6月、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが定期の第1期の予防接種に使用できるワクチンとして位置づけられ、翌2010（平成22）年4月より、第1期の標準的な接種期間に該当する者に対する積極的勧奨を再開した。その後、ワクチンの供給状況を踏まえつつ、標準的な接種期間に該当する者、および積極的勧奨の差し控えが行われた期間に定期の予防接種の対象者であった者に対して、順次、積極的勧奨を再開している。

2017（平成29）年度現在、日本脳炎ワクチンの標準的な接種年齢（3歳、4歳、および9歳）となる者に対し、第1期および第2期接種それぞれについて積極的勧奨を行っている。また、積極的勧奨の差し控えが行われた期間に定期の予防接種の対象者であった者のうち、当該年度に18歳となる者について第2期接種の積極的勧奨を行っているほか、それ以外の年齢の者についても、第1期接種を完了している者に対しては、市町村長が実施可能な範囲で、第2期接種の積極的勧奨を行っている。

日本脳炎ワクチンの需給体制について

2017（平成29）年5月8日、一般財団法人化学及血清療法研究所（化血研）から『「平成28年熊本地震」による影響について』が公表され、一定期間、供給がなされない見込みが示された。日本脳炎ワクチンについては、化血研のほか、一般財団法人阪大微生物病研究会が製造販売する製剤が供給されており、化血研製剤の状況を考慮しても、全国的な不足は生じない見込みで

あるが、製造販売業者が異なる製剤への切り替え等に伴い、一部の地域や医療機関において、日本脳炎ワクチンの偏在等が発生することが懸念されている。そのため、日本脳炎ワクチンの安定供給のため、関係者において必要な取り組みを行うこととし、同日、厚生労働省健康局健康課事務連絡を発出した。取り組みのうち、主なものを以下に挙げる。

①定期接種対象者に対し、接種の機会が確保できるよう配慮するとともに、引き続き定期接種の確実な実施に努める。

②各都道府県は、管内関係者と協議の上で、管内の卸売販売業者、医療機関等における在庫状況等を短期間に把握することが可能な体制づくりや、一部の医療機関等でワクチンが不足した場合の調整方法、特定の医療機関から過剰な発注が認められる場合の情報共有に係る取り決めを行い、偏在等が生じないように努める。

③日本脳炎ワクチンの偏在等が懸念される場合には、市区町村は必要に応じて管内医療機関における在庫状況の把握に努め、偏在等を確認した場合、卸売販売業者等関係者との情報共有、未接種対象者からの問い合わせへの対応等適切な措置をとる。

④各都道府県は、地域的な不足や偏在等を認めた場合、地域間の調整を行い、また、その上でなお管内全体で供給不足が明らかになった時は、国にその状況を連絡する。

⑤医療機関等は日本脳炎ワクチンの予約・注文を行う場合にあっては、過剰な発注は控える。

⑥製造販売業者から卸売販売業者等に対して、ワクチンに関する今後の製造状況、納入時期等の正確な情報提供を行うよう努める。また、卸売販売業者も医療機関等の関係者に対して、これらの情報を正確に提供しよう努める。

⑦卸売販売業者は、地域間、営業所間の在庫融通を積極的に行い、必要量の供給を随時行い、偏在が起らないように配慮する。また、都道府県および市区町村と必要な連携を行う。

厚生労働省としては、これらの取り組みを関係者と連携して行いつつ、接種者数の動向等を把握し、ワクチンの需給状況に留意しながら、ワクチンの安定供給に引き続き努めてまいりたい。

参考文献

- 1) 予防接種の手びき<第14版>
- 2) 厚生労働省ホームページ 日本脳炎
厚生労働省健康局健康課予防接種室

<特集関連情報>

海外における日本脳炎の流行状況とその対策

日本脳炎は東アジアから東南アジア、南アジアにかけての温帯地域、熱帯地域に広く流行している重篤な

表. 海外における日本脳炎

国・地域	サーベイランスの方法	患者報告数(人)				
		2012	2013	2014	2015	2016(年)
豪州	全数把握	1	4	1	3	0
バングラデシュ	定点観測(4定点)	52	23	183	76	1,294
ブータン	定点観測(5定点)	27	0	2	5	5
ブルネイ	全数把握(2015年)	0	-	0	1	1
カンボジア	定点観測(6定点)	55	41	60	48	10
中国	定点観測(27定点)	1,763	2,178	858	624	1,130
インド	定点観測(223定点)	-	1,078	1,657	1,620	1,627
インドネシア	定点観測(34定点)	-	-	72	40	43
日本	全数把握	2	9	2	2	11
ラオス	定点観測(3定点)	23	9	31	36	11
マレーシア	全数把握	22	12	68	36	60
ミャンマー	全数把握	14	3	50	113	393
パプアニューギニア	定点観測(1定点)	0	0	1	4	0
フィリピン	定点観測(9定点)	-	24	69	115	312
ネパール	全数把握	75	118	1,304	937	98
パキスタン	-	0	0	0	0	0
韓国	全数把握	20	14	26	40	28
シンガポール	全数把握	0	0	0	0	0
スリランカ	全数把握	60	70	21	17	18
タイ	定点観測(40定点)	54	59	31	23	21
東ティモール	全数把握	0	5	0	0	1
ベトナム	定点観測(9定点)	183	224	421	374	357
合計		2,351	3,871	4,857	4,114	5,420

WHO vaccine-preventable diseases: monitoring systemのデータを基に著者作成

急性脳炎である。近年、これまでにその存在が知られていなかったパプアニューギニア、オーストラリア、中国のチベット自治区でも日本脳炎の流行域が拡大し、その動向が注目されている¹⁾。また2016年にはアンゴラで日本脳炎ウイルスと黄熱ウイルスの共感染が報告されている²⁾。日本、台湾、韓国、タイなどでは早期に日本脳炎ワクチンが導入され、その流行が制御されているが、フィリピンのように日本脳炎の流行地域であっても、日本脳炎ワクチンが導入されていない地域もある。したがって世界保健機関(WHO)ではワクチンによって制御できる疾患である日本脳炎の対策に取り組んでおり、日本脳炎のサーベイランスシステムの構築、日本脳炎ワクチンの導入に対する技術支援が実施されている。

2011年の推計によると、世界で毎年67,900人が日本脳炎を発症し、その年間発生率は10万人当たり1.8人である(以下の記載はすべて年間発生率)。このうちの約50%にあたる33,900人は中国で発生している。患者の約75%は14歳以下の小児であり、発生率は10万人当たり5.4人である³⁾。日本脳炎ウイルスに感染してもそのほとんどは不顕性であるが、日本脳炎をひとたび発症すると致死率は20~40%で、幼少児や高齢者では死亡の危険が大きく、回復しても生存者の45~70%において麻痺、神経発達遅滞、精神障害などの精神神経学的後遺症が認められる。WHOは日本脳炎ウイルスの制御により、日本脳炎流行地域の患者発生率を10万人当たり0.5人未満に減少させることを目標としており、そのために日本脳炎の流行しているすべての地域に対して日本脳炎ワクチンの接種を推奨し、その実施を支援している。特に日本脳炎のサーベイランス、日

本脳炎ワクチンの導入、大規模な日本脳炎ワクチンキャンペーン、日本脳炎ワクチンの有効性とワクチン導入計画の評価に対して技術支援を提供している¹⁾。

わが国では1924年に患者数6,125人(死者3,797人)の流行が認められ、1966年までは毎年数百人~数千人の日本脳炎患者が報告された。しかしながら1954年に不活化日本脳炎ワクチンが開発され、1967~1976年には小児のみならず成人も対象とした特別対策が導入されると、患者数は急速に減少し、1972年以降は100名前後の流行、さらに1992年以降は10人前後の流行に留まっている。同様にワクチンを早期に導入した台湾、韓国、タイ等においても患者数の減少が認められている。台湾では1938年に最初の患者が報告され、ウイルスが分離されている。1968年には新生児と小児を対象としたワクチンキャンペーンが開始され、1967年には10万人当たり2.05人であった発生率が1997年には0.03人に減少し、現在も年間数十例の発生に留まっている。韓国では1946年に日本脳炎患者が確認され、1949年にはサーベイランスの対象疾患となった。数百~数千人の患者が1983年以前には毎年報告されていたが、1971年に日本脳炎ワクチンが導入され、1983年にワクチンキャンペーンが開始されると、日本脳炎患者は年間数十例に減少し、発生率は10万人当たり0.01~0.06人となった。タイでは1961年に最初の日本脳炎患者が確認され、1970~1980年代にかけて毎年数千人の患者が報告された。日本脳炎ワクチンが1990年に導入されると患者数は減少し、2002~2008年には数百例の患者が報告されたが、2013年以降の患者数は50例以下である(表)^{1,4)}。

中国では1940年代に最初の日本脳炎患者が報告さ

れ、1951年にはサーベイランスの対象疾患とされている。日本脳炎の発生率は1971年には10万人当たり20.9人であったが、日本脳炎ワクチンが1970年代に導入され、2008年に定期接種化された結果、1996年には10,308人であった患者数は2010年に2,541人にまで減少し、現在は毎年数百～数千人の日本脳炎患者が報告されている（前ページ表）。ベトナムでは1951年に日本脳炎ウイルスが初めて分離され、1960年代には発生率が10万人当たり22人であった。主な流行地域は北部の紅河デルタおよび南部のメコンデルタ地域である。ベトナムでは小児を対象とした日本脳炎ワクチンが1997年に導入され、その発生率は10万人当たり1～8人と減少し、現在は毎年数百例の患者が報告されている。インドでは1955年に日本脳炎に対する血清学的調査が実施され、その存在が確認された。2005年にはインド北部で5,700人（死者1,315人）の患者が発生し、2006年に日本脳炎のリスクの高い11の地域において小児を対象としたワクチンキャンペーンが開始された。小児を対象としたワクチンキャンペーンが開始されると成人における日本脳炎患者の増加が認められたため、2014年には9つの州の179の地域において小児のみならず成人も対象としたワクチンプログラムが開始された。2016年には1,627人の患者が報告されている^{1,4)}。

フィリピンでは1950年代に日本脳炎が確認され、1977年には日本脳炎ウイルスが分離されている。2010年には181人、2015年には115人、2016年には312人の日本脳炎患者が報告されたため、2018年に日本脳炎ワクチンが導入される予定である。ラオスでは2015年に、カンボジアでは2016年にワクチンキャンペーンが開始され、インドネシアでは2017年にバリ島で、ミャンマーでも2017年にワクチンキャンペーンを開始する予定である¹⁾。

日本脳炎ウイルスの分布域は拡大傾向にあり、パキスタンでは1992年に初めて日本脳炎患者が報告されている。またこれまでに日本脳炎の報告がなかったパプアニューギニアにおいて1997年に患者の報告がなされた。さらに1995年にはオーストラリアのトレス海峡に位置するBadu島、1998年にはBadu島・ヨーク岬半島にて日本脳炎患者の発生が報告され、アジア以外の地域への日本脳炎ウイルスの広がりが明らかになった。オーストラリアでは、1988年のブタの血清学的調査によりクイーンズランド州北部において日本脳炎ウイルスが広く分布していることが示されており、日本脳炎のリスクの高い地域においては日本脳炎ワクチンが導入されている。中国では2009年にこれまで日本脳炎が報告されていなかったチベット自治区において日本脳炎ウイルスがコガタアカイエカから分離され、日本脳炎の流行域が拡大していることが認められた^{1,4)}。しかしながらパプアニューギニア、パキスタン、バングラデシュ、ブータン、シンガポール、ブル

ネイ、東ティモールでは日本脳炎ワクチンの導入計画はない¹⁾。

わが国におけるブタの血清学的調査により日本脳炎ウイルスは現在も国内に広く分布していることが示されている。また、パプアニューギニア、オーストラリア北東部から東アジア、東南アジア、南アジア、中東の一部にかけて日本脳炎ウイルスは広く分布しているため、日本脳炎ワクチンは旅行者ワクチンとしても重要である。2016年にはアンゴラにおいてアフリカ大陸における初めての国内症例も報告されており、今後の日本脳炎の流行動向には注意を要する。日本脳炎はワクチンによって予防可能な疾病であるため、今後も日本脳炎ワクチンの接種および日本脳炎に対するサーベイランス等の対策を継続することが国際的にも求められている。

参考文献

- 1) WHO Weekly Epidemiological Record 92(23): 323-331, 2017
- 2) Simon-Lorriere E, *et al.*, N Engl J Med 376 (15): 1483-1485, 2017
- 3) Campbell GL, *et al.*, Bull World Health Organ 89 (10): 766-774, 2011
- 4) Wang H, Liang G, Ther Clin Risk Manag 19 (11): 435-448, 2015

国立感染症研究所ウイルス第一部

林 昌宏 加藤文博 田島 茂 谷口 怜
前木孝洋 中山絵里 西條政幸

<外国情報>

日本脳炎：2016年アジアおよび西太平洋地域におけるサーベイランスと予防接種の状況

日本脳炎ウイルスは、アジア太平洋地域で最も重要な予防接種可能な脳炎の原因であり、世界で毎年約68,000例の日本脳炎患者が発生していると推計され、大部分（75%）が15歳未満である。大半の感染者は無症状だが、有症状者の致命率は30%弱であり、生存者の3～5割に長期に及ぶ神経学的後遺症を認める。世界保健機関（WHO）は、日本脳炎が公衆衛生上の問題となっている地域において、国の予防接種プログラムに日本脳炎ワクチンを加えることを推奨している。以下「アジアおよび西太平洋地域における日本脳炎サーベイランスと予防接種の状況」の最新版である。

2016年、日本脳炎ウイルス伝播のリスクがあるとされる24カ国のうち、22カ国（92%）において日本脳炎サーベイランスが実施されている。24カ国中14カ国（58%）が全国で、2カ国（8%）がハイリスク地域でサーベイランスを実施している。また、11カ国（46%）が定点でサーベイランスを実施している。報告された日本脳炎症例数は、2015年では合計4,087例であり、

2011年に比べ約60%減であった。このうち3,549症例(87%)が4カ国(中国, インド, ネパール, ベトナム)から報告されている。

この4年間に、日本脳炎サーベイランスが新たに実施あるいは強化された国もある。一方、国によってはサーベイランスの実施地域が限局され、データは自記式記入調査票で集められ、症例のワクチン接種歴や日本脳炎ワクチン導入後の普及率が不明である。また、検査診断の有効性は認識されているものの、検査を実施した日本脳炎疑い症例の割合は不明であり、より正確なデータの収集、実験室診断の能力向上が求められる。

予防接種は2012年には24カ国中11カ国(46%)で実施され、2016年には12カ国(50%)で実施されており、10カ国(42%)は全国的またはハイリスクな地域単位で実施され、2カ国(8%)はリスクに関係なく地域単位で実施されていた。インドネシア(バリ州)、ミャンマー(全国)、フィリピン(地域単位)は、2017年後半または2018年初頭に日本脳炎ワクチンの導入を計画している。多くの国が、マウス脳由来ワクチンから、簡単な接種スケジュールのWHOが推奨するワクチンへ移行し、2016年は3カ国(台湾, 韓国, ベトナム)のみがマウス脳由来ワクチンを使用している。

予防接種は日本脳炎の予防と制御に最も有効な方法であり、日本脳炎による疾病負荷を減じるうえでも有用との報告がある。日本脳炎サーベイランスを強化し、日本脳炎ワクチン接種のための国の取り組みを後押しし、ワクチン接種のための十分な資源の確保を保証することが今後重要である。

[WHO, WER 92 (23): 323-331, 2017]

[抄訳担当: 感染研感染症疫学センター

・加賀優子(FETP), 神谷 元, 砂川富正]

<国内情報>

重症熱性血小板減少症候群による死亡症例からの体液曝露感染リスクの検討

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)では、海外で患者から医療者への感染事例が複数報告されている^{1,2)}。国内では2013年の初報告³⁾以降、ヒト-ヒト感染事例は確認されていない。しかし病原体であるSFTSウイルスはクリミア・コンゴ出血熱(CCHF)の病原体と同じブニヤウイルス科に属し、SFTSの病態もCCHFのそれと類似しており、CCHFでもヒト-ヒト感染事例が報告されていることから、SFTSでもそのリスクが生じるものと推測される。SFTS症例から医療従事者への院内感染予防については、2015(平成27)年度日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業「SFTSの制圧に向けた総合的研究(研究分担者:加藤康幸)」の成果物として国立国際医療研究センターから提示された「重症熱性血小板減少症候群(SFTS)診療の手引き⁴⁾」に記載されている。遺体の取り扱いに関してもこの中で述べられているが、法律上の指針はない。本稿では当院で2016年に経験した症例の経過、検査結果から遺体からの感染リスクを考察する。

症例は80代男性。2016年10月に発熱を主訴に救急外来受診した。明らかなマダニ刺咬傷の病歴はなかったが、本人がマダニ媒介性感染症の知識を持っており、入院希望された。初診時、意識は清明で消化器症状は認められなかった。血液検査では白血球数、血小板数ともに正常範囲内であったが、AST、ALT、LDH値が上昇していた(表)。当院が位置する三重県伊勢市周辺では、日本紅斑熱患者報告数が過去10年間で300例を超え、同年には患者居住地周辺でSFTS症例の発生があった。日本紅斑熱、SFTSを考慮し、入院

表. 血液、生化学、凝固検査結果

項目/入院病日	1	4	6	7(死亡日)
白血球数(x10E3/ μ L)	5.1	2.4	1.8	4.2
赤血球数(x10E6/ μ L)	4.67	5.00	5.51	5.71
ヘモグロビン(g/dL)	14.6	15.4	17.1	17.1
血小板数(x10E3/ μ L)	15.1	9.4	3.2	3.2
ALB(g/dL)	3.8	3.2	2.4	2.2
CRE(mg/dL)	0.85	1.16	2.14	3.03
CK(U/L)	213	1,286	3,498	5,373
AST(U/L)	56	412	1,025	1,123
ALT(U/L)	57	225	336	322
LDH(U/L)	356	1,076	2,940	3,943
PT(秒)	13.9	69	77	64
APTT(秒)	31		57	146
Fib(mg/dL)	299		211	183
FDP(μ g/mL)	11.9	25.0	28	
CRP(mg/dL)	0.28	0.84	1.91	4.51

のうえ、ミノサイクリンとレボフロキサシンを投与した。入院翌日から下痢を中心とする消化器症状、血圧低下、意識障害が出現した。入院4日目の血液検査では白血球数、血小板数低下が確認され、SFTSが強く疑われた。口腔内、皮下に出血所見があり、血液検査では白血球、血小板減少に加えCRE、AST、ALT、LDH、CKの上昇が認められた。大量輸液やカテコラミン投与、血小板輸血などを行ったが、症状、血液検査データともに悪化し、入院7日目に死亡した。

患者生存中の院内感染対策は、個室管理とし、診療を担当する医療者は標準予防策に加え、ディスポーザブルガウン、フェイスシールドマスクを着用した。死亡後に、本人の生前意思に従い病理解剖を施行したが、解剖時の感染対策は過去に病理解剖を行った施設⁵⁾の対応を参考にした。葬儀会社による遺体の処置や、知人などの遺体への接触など、退院後の感染リスクに関しては、直接病院は対応できないため、国際医療協力センターなどに意見を伺い、家族に感染リスクがあることを説明し、同意を得て体液が漏れないように遺体を手術用ドレープで覆い、棺桶に収めた。また、家族の判断で遺体を通夜までに火葬し、参列者が体液に触れることを避けた。

三重県保健環境研究所で、死亡当日の患者体液を検査した。「国立感染症研究所 SFTSV 検査マニュアル」に基づき、血液、血清、尿、便の各検体に対しコンベンショナルPCR法によるウイルス遺伝子の検出を試みた。血液、血清、尿はQIAGEN社のQIAamp Viral RNA Mini Kitを用い検体から核酸を抽出し検査に供した。便はPBSにて10%乳剤としたのち、3,000rpmで5分遠心した後の上清を他の検体同様QIAamp Viral RNA Mini Kitを用いて核酸を抽出し使用した。遺伝子検出はマニュアルに準拠し、2種類のプライマーセットを用いPCRを実施した。判定はマニュアル記載のとおり、2種類のプライマーセットのうち双方あるいは一方においてウイルス由来遺伝子の増幅が認められたものを陽性と判定した。すべての検体から遺伝子の増幅が認められ、血液、尿、便中にウイルスの存在が確認された。

現状でSFTSに確立された治療法はなく、致死率は20%を超える⁶⁾。過去の国内発生SFTS症例の検討では、急性期の血液中ウイルス量が多いほど致死率が高くなることが報告されている⁷⁾。他に年齢、中枢神経症状の有無、血小板数、血液CRE、AST値なども致死率と関係がある⁸⁾。死亡例では、発症から死亡までの期間などから免疫が誘導される前に体内でウイルスが増殖して死亡するものと考えられ、SFTSで死亡した遺体の体液には感染性のあるウイルスが含まれると推測される。本症例で死亡時の体液中に確認されたウイルスは、遺体からの感染性を直接証明するものではないが、すべての体液に感染性があるものと捉え、遺体

の処理時においても、直接遺体にふれないよう予防を徹底する必要があると考える。「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き (改訂版第4版)」⁴⁾の中にガイドランスが示されている。

参考文献

- 1) Gai Z, *et al.*, Clin Infect Dis 54: 249-252, 2012
- 2) Kim WY, *et al.*, Clin Infect Dis 60 (11): 1681-1683, 2015
- 3) 西條政幸ら, IASR 34: 40-41, 2013
- 4) 加藤康幸, 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き改訂版 (第4版) 2016年
- 5) Hiraki T, *et al.*, Pathology International 64: 569-575, 2014
- 6) NIID国立感染症研究所 Available at: <http://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>
- 7) Yoshikawa T, *et al.*, J Clin Microbiol 52 (9): 3325-3333, 2014
- 8) Kato H, *et al.*, PLoS One, October 24, 2016, DOI: 10.1371/journal.pone.0165207

伊勢赤十字病院感染症内科 坂部茂俊
三重県保健環境研究所 赤地重宏

<国内情報>

刺し口痂皮からSFTSウイルス遺伝子を検出した重症熱性血小板減少症候群の1例

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) はマダニ類に媒介されるウイルス感染症である。2013年3月に感染症法の4類感染症に指定され、国内の患者発生については医師からの届出による全数把握が行われている。届出には検査診断が必要で、その方法の1つとしてPCR法による病原体遺伝子の検出が挙げられている。その検査材料としては血液、咽頭ぬぐい液、あるいは尿と定められているが、今回患者の刺し口痂皮からSFTSウイルス (SFTSV) 遺伝子が検出されたので報告する。

症例

患者は53歳、男性。農作業中にダニ咬傷を受けたと推測される。2017年6月に微熱にて発症。翌日 (発症



図1. 右側背部の刺し口

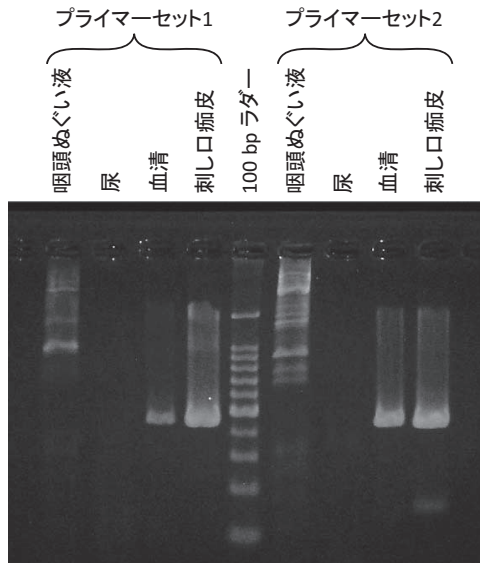


図2. One Step RT-PCRによるSFTSV遺伝子の検出

後1日目)には39°Cの発熱と消化器症状(下痢)が出現した。5日目(入院当日)には肝機能障害,右腋窩リンパ節腫脹,血液所見では血小板減少,白血球減少,血清酵素(AST, ALT, CK, LDH)の上昇が認められた。同日,ウイルス検査のため血液,咽頭ぬぐい液および尿を,翌6日目には右側背部の刺し口痂皮(前ページ図1)を採取した。それぞれ市販のキットを用いてRNAを抽出し,国立感染症研究所から示された方法¹⁾に準じたワンステップRT-PCR法によるSFTSV遺伝子の検出を試みたところ,咽頭ぬぐい液と尿では増幅産物は認められなかったが,血清と痂皮からウイルス遺伝子の増幅が確認された(図2)。それぞれの増幅産物についてはダイレクトシーケンス法により塩基配列の一致が確認された。また,間接蛍光抗体法による抗SFTSV抗体価測定の結果,5日目ではIgMは10倍,IgGは10倍未満で,22日目ではIgMは80倍,IgGは640倍であった。

考 察

PCR法によるSFTSV遺伝子の検出については,2013年3月に厚生労働科学研究班から検査法が示され,検査キットが各地方衛生研究所に配布されている。また,急性期材料から比較的迅速に結果が得られることもあり,届出基準に定められているSFTSの検査方法の中で,現在最も一般的に行われている方法であろう。当所でも同方法によりこれまで8例の患者検体からSFTSV遺伝子を検出した。それらについて検査材料別の結果をみると,血清では全症例で,尿では8例中2例でウイルス遺伝子が検出されたが,咽頭ぬぐい液では検査を実施した6例すべてが陰性であった。今回の

結果から,刺し口痂皮はSFTSV遺伝子検出用の検体として咽頭ぬぐい液や尿以上に有用である可能性が示唆された。刺し口は必ずしもすべての患者で確認されないこと,また予め破碎処理が必要で,他の液性検体に比べRNA抽出操作が煩雑であることなど考慮すべき点もあるが,今後も刺し口がある症例については検査を実施し,検査診断用検体としての有用性について検証すべきと考える。

参考文献

- 1) 福士秀悦ら, IASR 35: 40-41, 2014
 和歌山県環境衛生研究センター
 寺袖文男 松井由樹 濱島洋介
 中岡加陽子 岩下さくら
 田辺保健所 小川雅広
 紀南病院
 井之口舜亮 山西浩文 中本千秋

<国内情報>

山口県内で発生した日本紅斑熱のクラスター事例

日本紅斑熱は1984年に,マダニに刺咬されることにより,リケッチア・ジャポニカ(*Rickettsia japonica*)に感染し,発症する感染症として馬原らによって初めて報告され^{1,2)}その後,4類感染症の中で最も発生数の多い感染症の一つとなっている³⁾。発熱,発疹,マダニによる刺し口を特徴とするが,刺し口は確認されないこともある。山口県では2010年6月に初めて患者が報告されて以来,患者の発生報告は漸増しており,2017年4月末までに12例が確認されている(表)。

2016年9月,山口県内の同一地区で疫学的関連を持つ3例の日本紅斑熱患者の発生があったので報告する。最初に探知した事例は60代女性で,2016年9月上旬に発熱し,近隣市の医療機関を3病日に受診,6病日に救急搬送入院となる。症状は発熱(40.2°C),頭痛,倦怠感,発疹(丘疹,紅斑),左鼠径リンパ節腫脹,脾腫,血小板減少であった。8病日にミノサイクリン系抗菌薬に変更後,同日より改善傾向となり回復した。

刺し口は確認できなかったが臨床症状および経過から紅斑熱が疑われ,当所に急性期(第6病日)および回復期(第17病日)のペア血清が搬入されたので,国立感染症研究所(感染研)ウイルス第一部第五室にリケッチア抗体検査の行政検査依頼をしたところ,*R. japonica*抗体はIgMが20倍未満から2,560倍以上に,IgGが20倍未満から2,560倍に上昇しており,日本紅斑熱の感染が確認された。

表. 山口県における日本紅斑熱患者発生状況(2010年~2017年4月末)

2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	合計
1	0	0	1	2	2	4	2	12

この患者の聞き取り調査から、発症3日前に自宅付近で栗拾いをしていて感染したものと推測されたが、この時、近隣住民にも同じ場所で栗拾いをして同様の症状を呈した者がいるとの情報があつたため、管轄保健所がさかのぼり調査したところ、さらに2名の発症者が判明した。

この男女2名は9月初旬に1例目と一緒に栗拾いをしており、女性(80代)はマダニに左下腿内側を刺され、1例目と同じ日(栗拾いの3日後)に発熱(37.5°C)、近医を受診、その後重症化し4病日目に入院した。入院時所見は、ふらつき、下痢、咳嗽、血圧低下、低体温、左上腕部発疹であった。翌日、頭部以外の全身に発疹(紅斑)、播種性血管内血液凝固症候群(DIC)、急性腎不全、意識レベル低下と容体は悪化した。44病日を経て改善した。輸血に加え、セフェム系、カルバペネム系、ニューキノロン系抗菌薬投与を順次受けていた。男性(70代)はマダニに刺された記憶はなかったが、栗拾いの翌日に発熱(39.0°C)、咳嗽、下肢の発疹の症状で近医を受診した。医師に発疹の症状を伝えず肺炎と診断されており、41病日頃に回復したが、ペニシリン系およびキノロン系抗菌薬投与を受けていた。

管轄保健所の聞き取り調査後、当所に2例目(女性)および3例目(男性)のペア血清が搬入され、感染研の*R. japonica*抗体検査により、2例目(女性)の発症19日目のIgMおよびIgGがともに2,560倍以上、145日目のIgM、IgGがそれぞれ2,560倍以上、1,280倍であり、3例目(男性)の142日目のIgM、IgGがそれぞれ160倍、1,280倍であり、日本紅斑熱の診断が確定した。

この3事例はいずれも同一場所での感染であり、この場所は*R. japonica*を保有するマダニの棲息地であると考えられた。今回の事例では初発例の情報から、他の発症者を探知することができた。今後、発症者への聞き取り調査を詳細に実施することにより、潜在的患者の掘り起こし、リケッチアを保有するマダニの棲息地の把握が可能になると考えられる。また、地方衛生研究所におけるPCR法による早期の診断を促進するため、検体として刺し口の痂皮とともに、紅斑部の皮膚生検検体が有用であることを周知する必要がある。

山口県ではダニの活動時期前の3月、県内全市町衛生担当課にダニ媒介性感染症の予防対策についての文書を発出し、広報誌への掲載、各種会議での周知および野山での屋外行事参加者へのリーフレットの配布による注意喚起など、県民の安全確保を図った。

日本紅斑熱は、細菌性の感染症に一般的に使用されるペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系の抗菌薬は無効であり、重症化を防ぐためにはミノサイクリンまたはドキシサイクリンによる抗菌薬治療を早期に開始することが重要である²⁾今後も、日本紅斑熱の症状およびマダニ対策について県民へ周知するとともに、患者発生地における動物の対策、県内での発生

状況および適切な治療について医療機関への情報提供が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) 馬原文彦, 阿南医報 68 (9月号): 4-7, 1984
- 2) Mahara F, Emerg Infect Dis 3 (2): 105-111, 1997
- 3) 国立感染症研究所, IASR 38: 109-112, 2017
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/tsutsugamushi-m/tsutsugamushi-iasrtpc/7324-448t.html>
 山口県宇部健康福祉センター
 西川夏子 永井京子
 山口県山口健康福祉センター
 藤井久美子 澄川幸子 本田由起恵
 山口県環境保健センター
 野村恭晴 亀山光博 尾羽根紀子
 大塚 仁

<国内情報>

ロタウイルスの遺伝子型別法に関する注意

2011年11月にロタウイルスワクチンが導入されて以降、A群ロタウイルス(Rotavirus A, 以下RVA)による胃腸炎患者数は減少傾向にある。しかしワクチンが普及する中で採取されるウイルス株に対する関心が高まっているため、地方衛生研究所等へのRVAの検査依頼数はあまり大きく減少しておらず、年間700件前後を推移している¹⁾。ワクチン導入後の流行株を監視する意味でも、RVA検査の重要性はむしろ高まっているといえる。IASRでは病原体検出報告に基づいてVP7(外殻タンパク)の遺伝子型別報告数が集計されているが¹⁾、その約半数はシーケンズ解析により遺伝子型が判定され、残りの半数はmultiplex-PCRによる型別判定が行われている。このmultiplex-PCR法は1990年にGouveaらが報告した方法で²⁾、現在でも世界中で広く利用されており、国立感染症研究所(感染研)の病原体検出マニュアルにも記載されている。しかし、プライマー配列の再検討が行われていないため、現在の流行株では誤判定されるケースが散見されている。本稿では、それらの誤判定される例を紹介し、遺伝子型別法についての注意を促したい。

わが国におけるRVA流行株

近年わが国で流行しているRVA株のVP7遺伝子型はG1, G2, G3, G9が主であるが、それらのウイルス株の全遺伝子型構成(11遺伝子分節)を解析すると非常に複雑化していることが分かっている。これまでG1, G3, G4, G9型ウイルスはWa-like遺伝子型構成(P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1)を有し、G2, G8型ウイルスはDS-1-like遺伝子型構成(P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2)を有していた。しかし、2012年に非定型的なDS-1-like G1株(G1-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2)が世界各国で検出され、それ以降

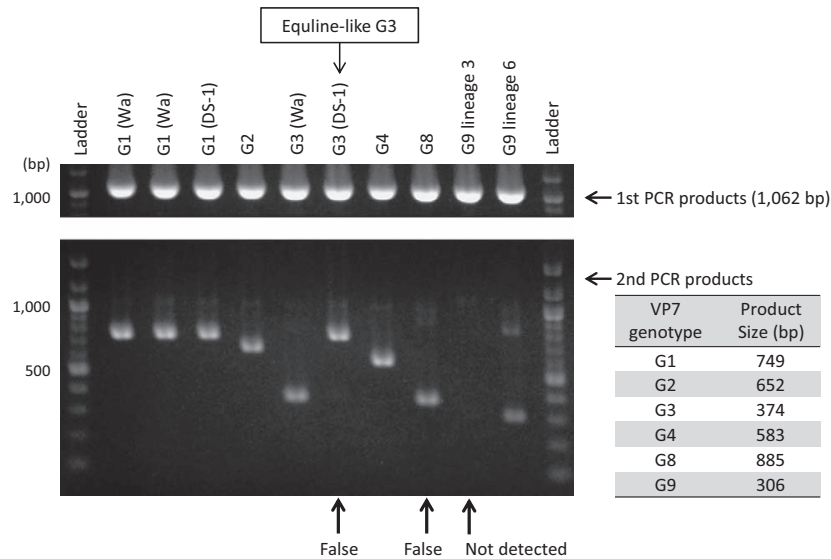


図. Multiplex-PCR法によるロタウイルス流行株の遺伝子型判定結果

わが国でも継続的な流行を引き起こしている。また、2013年に仙台で検出された、ウマロタウイルスに類似したVP7を持つEquine-like G3株もDS-1-like 遺伝子型構成を有し、その後オーストラリア、ヨーロッパ、ブラジル、東南アジアなどの国々で相次いで検出され³⁻⁷⁾、わが国でも2014年に大阪、2016～2017年にかけて神戸、北海道、東京などの広い地域から続々と検出され始めている。また、これまでわが国では比較的稀な遺伝子型であったG8型も、北海道などでしばしば検出され始めている⁸⁾。

Multiplex-PCRによる遺伝子型判定

我々はmultiplex-PCR法の検証のため、既にシーケンス解析により遺伝子型を特定したウイルス株について、わが国に流行している代表的な株を9種類ピックアップした〔Wa-like G1, DS-1-like G1, G2, Wa-like G3, DS-1-like G3 (Equine-like G3), G4, G8, G9 lineage 3およびG9 lineage 6〕。これらの患者便検体からRNAを抽出し、感染研の病原体検出マニュアルに記載された方法に従ってRT-PCR (1st PCR) およびmultiplex-PCR (2nd PCR) を行い、1.5%アガロースゲルでバンドサイズを確認した(図)。その結果、以下のように3種類のウイルスで誤判定あるいは判定困難となることが判明した。①神戸市環境保健研究所の森らは、Equine-like G3株を同方法で検査するとG1型として誤判定されることを報告しており⁹⁾、我々の研究室でもこの現象が再現された。②G8株がG3型として誤判定された。③わが国で流行しているG9型ウイルスは系統樹解析によりlineage 3とlineage 6に大別されるが、このうちのlineage 3株ではバンドが検出されない、あるいはバンドが非常に薄いため判定が困難であった。いずれの現象も複数の検体(5検体以上)を用いて再現されることを確認している。これらの現象は、いずれも型特異的プライマーが各ウイルス株のVP7遺

伝子に非特異的に結合することによって発生していると考えられる。

今後の対応

このmultiplex-PCR法はRVAの有用な遺伝子型別法として長らく利用されてきたが、現在の流行株を考慮すると誤判定を招く恐れがあるため、今後は使用を控えるべきである。RVAの遺伝子型分布のデータは、ワクチン導入の影響を監視する意味でも非常に重要な情報となる。従って、誤ったデータを蓄積させないためにも、当面はシーケンス解析で塩基配列を確認した上で遺伝子型別の判定を行うべきである。特にmultiplex-PCR法でG1またはG3の位置にバンドが得られた場合はシーケンスの確認が必須である。RT-PCR (1st PCR) で用いるプライマー (Beg9およびEnd9) はVP7両端の保存性の高い領域で設計されており、現在でもほとんどの株で増幅が認められる(図)。したがって、1st PCR産物についてダイレクトシーケンス解析を実施すれば、多くの場合、遺伝子型を特定することが可能である。新しい遺伝子型別法が開発されるまでは、このような代替法で対応する必要がある。

本件の検証にあたり、検体の収集にご協力頂いた札幌医科大学の堤 裕幸先生、津川 毅先生、東京都健康安全研究センターの宗村佳子先生、小田真悠子先生、岡山県食肉衛生検査所の葛谷光隆先生および各病院の先生方に深謝いたします。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所 病原微生物検出情報 (IASR) ウェブサイト
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>
- 2) Gouvea V, *et al.*, J Clin Microbiol 28 (2): 276-282, 1990
- 3) Cowley D, *et al.*, J Gen Virol 97 (2): 403-410, 2016

- 4) Dóró R, *et al.*, Acta Microbiol Immunol Hung 63 (2): 243-255, 2016
- 5) Arana A, *et al.*, Infect Genet Evol 44: 137-144, 2016
- 6) Guerra SF, *et al.*, J Gen Virol 97 (12): 3131-3138, 2016
- 7) Komoto S, *et al.*, PLoS One 11 (2): e0148416, 2016
- 8) Kondo K, *et al.*, Emerg Infect Dis 23 (6): 968-972, 2017
- 9) 森 愛ら, IASR 37: 115-116, 2016

国立感染症研究所
ウイルス第二部 藤井克樹

<国内情報>

北海道における高病原性鳥インフルエンザ検査対応について

2016年12月12日に北海道内のK町でフクロウ1羽、同15日にはO町でハヤブサ1羽の高病原性鳥インフルエンザ疑いの死亡野鳥が相次いで発見された(後にH5N6亜型と判明)。同16日には近隣のS町の農場において家禽でのH5亜型の高病原性鳥インフルエンザが発生し(後にH5N6亜型と判明)、約28万羽にのぼる家禽の殺処分や埋却、消毒作業等の防疫措置が道内では初めて実施された。防疫措置終了から始まる健康観察期間中にインフルエンザ様症状を呈した従事者に

表1. 従事した防疫業務の内訳

消毒ポイント	690
殺処分	2,210
埋却	340
清掃消毒	2,005
後方支援	961
合計	6,206

(延べ人数)

対し、札幌市衛生研究所もしくは北海道立衛生研究所においてウイルス遺伝子検査を実施したので、その概要について報告する。

家禽の殺処分や埋却、消毒作業は12月17日～24日まで実施され、自治体や関係機関の職員、自衛隊員合わせて延べ6,206人が携わった(表1)。感染鳥類等と接触のある作業に従事する者はすべて個人用感染防護具を着用した。ヒトの感染症対策として、作業後には所轄保健所が中心となって、従事者に対し問診等による健康調査を行うとともに、従事後10日間の健康観察を実施した。健康観察期間中は1日2回の体温測定を義務付け、対象者は38℃以上の発熱、咳、呼吸困難、咽頭痛等のインフルエンザ様症状を呈した場合、所属長経由で保健所へ連絡することとし、保健所では各協力医療機関への受診調整および必要に応じて検体確保を実施した。検査実施の適否については、主に簡易検査でA型陽性を判断基準としたが、陰性であっても、臨床症状等によりインフルエンザを疑う者も含むこととした。なお、H5N1以外の鳥インフルエンザ発生時の

表2. 検査対象患者一覧

患者番号	発症日	検体採取日	性別	作業内容	簡易検査	遺伝子検査
1	12月20日	12月22日	男	殺処分	A陽性	H3
2	12月21日	12月22日	男	殺処分	陰性	H3
3	12月21日	12月22日	男	殺処分	A陽性	H3
4	12月22日	12月23日	男	殺処分	A陽性	H3
5	12月22日	12月23日	男	消毒	A陽性	H3
6	12月22日	12月23日	男	殺処分	A陽性	H1
7	12月22日	12月23日	男	消毒	A陽性	H3
8	12月22日	12月24日	男	殺処分	A陽性	H3
9	12月23日	12月23日	男	殺処分	A陽性	H3
10	12月23日	12月24日	男	消毒(周辺環境)	A陽性	H3
11	12月23日	12月26日	男	殺処分	A陽性	H3
12	12月23日	12月26日	男	消毒	A陽性	H3
13	12月24日	12月25日	男	殺処分, 消毒	A陽性	H3
14	12月24日	12月27日	男	消毒	A陽性	H3
15	12月25日	12月26日	女	消毒(周辺環境)	A陽性	H3
16	12月25日	12月26日	男	殺処分	A陽性	H3
17	12月26日	12月27日	男	殺処分	A陽性	陰性
18	12月27日	12月27日	男	消毒	A陽性	H3
19	12月29日	12月30日	男	殺処分	陰性	陰性
20	12月30日	1月1日	男	消毒	A陽性	H3

予防投薬の取り扱いについて、法令等で明確に示されていないが、本事案に関しては、2006 (平成18) 年12月27日付け健感発第1227003号厚生労働省健康局結核感染症課長通知「国内の鳥類における鳥インフルエンザ (H5N1) 発生時の調査等について」に準じた対応を取ることにし、明示の同意が得られた106名 (自衛隊員を除く) に対して処方した。

健康観察期間中に29名が前記の症状を呈し、うち検査を実施すべきと判断された20名から咽頭ぬぐい液を採取し、衛生研究所においてリアルタイム RT-PCR 法による型別検査 (H1 亜型, H3 亜型, H5 亜型, H7 亜型) を実施した。なお、この20名はすべて予防投薬を受けていなかった。検査の結果、17名から H3 亜型, 1名から H1 亜型の季節性インフルエンザウイルス遺伝子が検出され、2名が陰性であった (前ページ表2)。同時期の北海道の定点当たりのインフルエンザ患者数は第50週が9.4人、第51週が12.4人と注意報基準前後の水準であり、道内において主に分離されていた H3 亜型のインフルエンザウイルスに曝露される機会が多かったためと考えられる¹⁾。一方、今回の検査では、防疫措置従事者に H5 亜型による感染は確認されず、個人用感染防護具の着用等、適切な予防対策により感染阻止が可能であることが示唆された。

謝 辞：検体採取および疫学情報収集に御協力いただいた道内各保健所、協力医療機関、札幌市保健所感染症総合対策課および北海道保健福祉部健康安全局地域保健課の関係各位に深謝いたします。

参考文献

- 1) 北海道感染症情報センター
<http://www.iph.pref.hokkaido.jp/kansen/index.html>

北海道立衛生研究所
 駒込理佳 山口宏樹 三好正浩
 石田勢津子 長野秀樹 岡野素彦
 札幌市衛生研究所
 大西麻実 菊地正幸 濱谷和代
 木田 潔

<国内情報>

宇都宮市で発生した *Escherichia albertii* による食中毒事例について

2017年5月、宇都宮市内の研修施設において提供された食事を原因とする *Escherichia albertii* による集団食中毒事例が発生したので、その概要について報告する。

事件の概要

2017年5月12日、「5月9日～11日にかけて、学校行事として研修施設の野外活動に参加したA中学校1年生のうち複数名が、下痢等の症状を呈している」旨、市民から保健所に通報が入り、即日調査を開始した。その後、同月11日～12日にかけて、同施設の同活動に参加したB小学校5年生およびC小学校5年生においても同様の症状を呈している者がいる旨の情報が入り、これらについても併せて調査した。

調査の結果、5月10日の12時を初発としてA中学校では140名中96名 (68.6%)、B小学校では81名中27名 (33.3%)、C小学校では53名中14名 (26.4%) が発症し、いずれの学校でも腹痛、下痢、発熱 (37.0～39.2°C, 平均37.8°C)、頭痛および吐気を主徴としていた (表)。

患者便23検体および従事者便11検体、さらに5月9日～12日までの調理済食品52検体、拭き取り15検体、5月6日と5月10日の原材料7検体および別ロットの原材料4検体の合計112検体について食中毒原因菌およびノロウイルスの検査を実施した。その結果、調理済食品6検体、患者便12検体、従事者便1検体から *E. albertii* を分離した。陽性となった調理済食品は、10日朝食の混合食品 (ウインナー・筑前煮・春雨サラダ)、10日夕食のごはん・サラダ・混合食品 (南蛮漬け・塩焼きそば・肉じゃが)、11日朝食の生野菜サラダ、11日昼食のシーザーサラダであった。なお、原材料からは、*E. albertii* は分離されなかった。

保健所では、患者が野外活動参加者に限られ、クラスや宿泊部屋における偏りがなかったこと、限定された時間内に集中的に発症しており、感染症を疑う状況

表. 発症状況等

	利用期間 発症日時	患者数-受診者 生徒児童数・引率者数	主な症状				
			発熱				
			腹痛	下痢	(37°C以上)	頭痛	吐気
A 中学校	5/9～5/11	96名-38名(入院0名)	84.4%	84.4%	32.3%	32.3%	20.8%
	5/10 12:00～5/12 21:00	131名・9名					
B 小学校	5/11～5/12	27名-6名(入院0名)	88.9%	81.5%	29.6%	29.6%	37.0%
	5/11 19:00～5/14 3:00	77名・4名					
C 小学校	5/11～5/12	14名-8名(入院0名)	85.7%	85.7%	28.6%	28.6%	28.6%
	5/11 12:00～5/15 7:00	49名・4名					

がなかったこと、患者の共通食が野外活動中の食事に限られたこと、調理済食品および患者便ならびに従事者便から *E. albertii* が分離されたことなどから、A 中学校については5月9日昼食から11日昼食までに提供された食事のいずれか、B 小学校およびC 小学校については5月11日昼食から12日朝食までに提供された食事のいずれかを原因とする食中毒と断定した。

検査の概要

食品と拭き取り検体は緩衝ペプトン水において37°Cで20時間増菌培養後、DHL 寒天培地およびSSB 寒天培地に塗抹し37°Cで20時間培養した。便検体は直接DHL 寒天培地およびSSB 寒天培地に塗抹し同様に培養した。食品、患者便および従事者便で発生した乳糖および白糖非分解の白色集落について、赤痢菌を疑いTSI 寒天培地、LIM 培地、VP 半流動培地、SC 培地、酢酸ナトリウム培地に釣菌し、赤痢菌免疫血清で血清型別試験を行った。また、簡易同定キット (API20E) を用いて同定結果を確認した。

その結果、乳糖・白糖非分解、ブドウ糖分解、硫化水素陰性、インドール陽性、リジン脱炭酸陽性、非運動性、SC 培地陰性、酢酸ナトリウム培地陰性とすべて同一の性状を示し、赤痢菌免疫血清で凝集せず、簡易同定キットでは *Escherichia coli* と同定された。次に非典型的性状の下痢原性大腸菌を疑い、下痢原性大腸菌の病原遺伝子 (*VT1/2*, *VT2f*, *LT*, *ST1a*, *ST1b*, *invE*, *eae*, *afaD*, *aggR* および *astA*) を標的としたPCRを行ったところ、*eae* 陽性となり、その他の病原遺伝子は陰性であった。追加検査として大腸菌に特異的なβ-グルクロニダーゼ遺伝子 (*uidA*) を標的としたPCRを実施したが、すべて陰性であった。

eae 陽性、*uidA* 陰性の結果から *E. albertii* を想定し、*E. albertii* 同定用プライマーを用いた診断的マルチプレックスPCR¹⁾ および *E. albertii* の病原遺伝子の一つ

として報告のある *cdtB* を標的としたPCRを行ったところ、*lysP* 陽性、*mdh* 陽性、*clpX* 陽性および *cdtB* 陽性となり、当該分離株を *E. albertii* と同定した。

考察

本事例では、研修施設内で提供された食事のいずれかを原因とする食中毒と断定されたが、原材料から *E. albertii* は分離されず、施設の拭き取り検体もすべて陰性となり汚染経路の原因究明には至らなかった。

当所における通常の食中毒検査では、食中毒原因菌 (下痢原性大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属菌、セレウス菌、ビブリオ属菌、ウェルシュ菌、黄色ブドウ球菌、カンピロバクター属菌、エルシニア) およびノロウイルスの検査を実施しており、*E. albertii* を対象とする検査は実施していない。

E. albertii は特徴的な生化学的性状を示さないことから、*E. coli* と誤同定する可能性があることを実感した。今後は、本事例のように *eae* 陽性で非典型的な性状を示す大腸菌類似株が得られた場合には、*E. albertii* を疑い検査を実施する必要性が示唆された。

謝辞：本事例の検査にあたり、検査方法のご教授および菌株を分与していただいた秋田県健康環境センターの関係者各位、ならびに検査法等をご助言いただいた国立感染症研究所感染症疫学センター・村上光一先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 村上光一ら, IASR 37: 98-100, 2016

宇都宮市衛生環境試験所
石岡真緒 関 哲 中田友理 谷澤 輝
若月 章 片岡俊輔 床井由紀
宇都宮市保健所生活衛生課
木原晴子 長谷充啓 金子淳子
大籠裕子 荒井恒 潤

<資料> チフス菌・パラチフスA菌のフェージ型別成績 2017年 (2017年6月20日受理分まで)

国立感染症研究所細菌第一部第二室

チフス菌

フェージ型	所轄保健所	例数	菌分離年月	薬剤耐性	渡航歴
A	愛媛県中予保健所	1(0)	2017. 2		
D2	群馬県高崎市保健所	1(0)	2017. 2		
E1	東京都渋谷区保健所	1(1)	2017. 2	ABPC, CP, ST, NA	パキスタン
E1	東京都墨田区保健所	1(1)	2017. 4	NA	ミャンマー
E1	岡山県岡山市保健所	1(1)	2017. 6	NA	カンボジア
E9	横浜市保健所 (保土ヶ谷)	1(1)	2017. 4	NA	バングラデシュ
UVS2	茨城県つくば保健所	1(1)	2017. 4	NA	バングラデシュ
UVS2	茨城県常総保健所	1(0)	2017. 4	NA	
UVS4	愛媛県松山中央保健所	1(1)	2017. 1	NA, CPFX	インド、ネパール
UVS4	岐阜県東濃保健所	1(1)	2017. 3	NA, CPFX	インド
UVS4	新潟県南魚沼保健所	1(1)	2017. 4	NA, CPFX	インド
UVS4	京都市衛生研究所	1(1)	2017. 4	NA, CPFX	インド
小計		12(9)			

(): 海外輸入例再掲
UVS1: Untypable Vi Strain group-1
UVS4: Untypable Vi Strain group-4

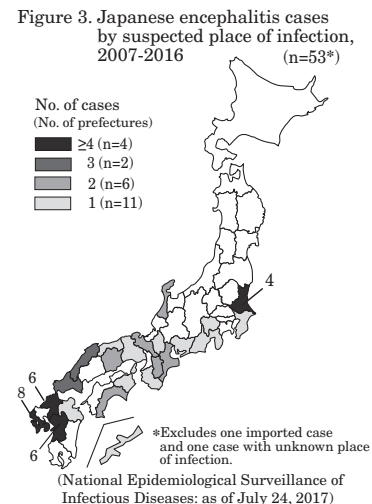
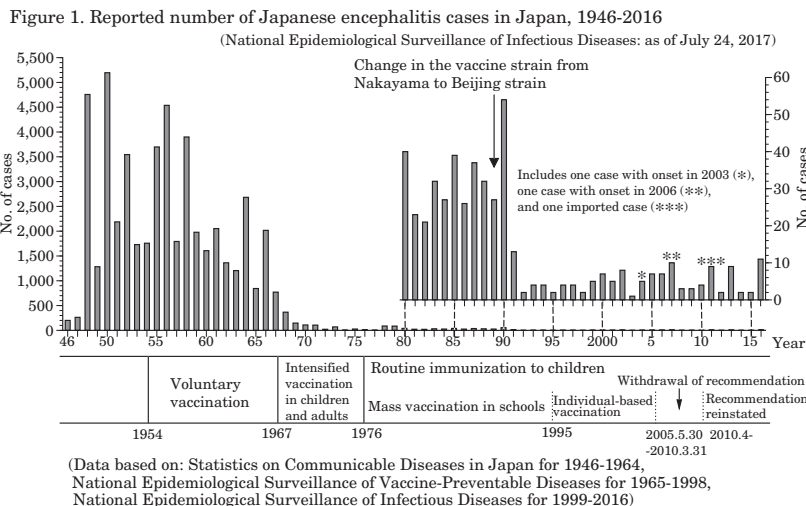
パラチフスA菌

フェージ型	所轄保健所	例数	菌分離年月	薬剤耐性	渡航歴
1	大阪府和泉保健所	1(0)	2017. 2	NA	
1	愛媛県中予保健所	1(1)	2017. 2	NA, CPFX	インド
2	東京都文京保健所	1(1)	2017. 3	NA, CPFX	カンボジア
2	神奈川県川崎市保健所	1(1)	2017. 5	NA, CPFX	カンボジア
小計		4(3)			

NA: ナリジクス酸
CPFX: シプロフロキサシン
ABPC: アンピシリン
CP: クロラムフェニコール
ST: スルファメトキサゾール
・トリメトプリム合剤

A case of infant Japanese encephalitis (JE) in Chiba Prefecture in summer 2015.....	153	History of JE vaccine in Japan and switching from mouse brain-derived vaccine to tissue culture-derived vaccine.....	164
Case report of a JE patient in summer 2015 and trends in detection of JEV in farmed pigs and mosquitoes in 1990 & 2008-2016 in Chiba Prefecture.....	154	Procurement of JE vaccine in Japan.....	165
Epidemiological investigation of JE in Tsushima City, Nagasaki Prefecture.....	155	Global situation update on JE and measures necessary for response.....	166
Cluster of JE cases in Tsushima City, Nagasaki Prefecture in 2016 and investigation of mosquitoes and wild boars in the region.....	157	Assessing risk of infection following exposure to body fluids from a deceased patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS).....	169
Trends in laboratory detections of JE and description of diagnostic methods used in Japan, 2007-2016.....	158	Detection of SFTS virus from the eschar of a patient with SFTS.....	170
Seroprevalence of JEV neutralizing antibody and JE vaccine coverage in Japan, FY 2007-2016–National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases.....	159	Cluster of Japanese spotted fever cases in Yamaguchi Prefecture, September 2016.....	171
Prevalence of anti-JEV HI antibody among farmed pigs in Japan, FY 2016–National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases.....	161	Cautionary points regarding genotyping of rotaviruses.....	172
Prevalence of JEV among mosquitoes.....	162	Testing for highly pathogenic avian influenza virus among those engaged in culling or disposing of poultry in Hokkaido, December 2016.....	174
		Food poisoning due to <i>Escherichia albertii</i> , May 2017–Utsunomiya City.....	175

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Japanese encephalitis, Japan, 2007-2016



Japanese encephalitis (JE) is caused by JE virus (JEV) transmitted by *Culex tritaeniorhynchus*. Most infections are asymptomatic, but when symptomatic, after 1-2 weeks of incubation, case fatality can be 20-40% and half of the survivors will have sequelae. JE is a category IV notifiable infectious disease under the Infectious Diseases Control Law and all diagnosed cases shall be notified immediately (see <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/38/450/de4501.pdf> for notification criteria). Prefectural public health institutes (PHIs) measure JEV antibody levels among humans and JEV infection levels among farmed pigs on a periodic basis, annually or once every few years, under the National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (NESVPD) system. The collected data are collated and summarized at the National Institute of Infectious Diseases. This article describes the trends in JE from 2007-2016 (see IASR 30: 147-148, 2009 for data prior to 2008).

Notifications of JE: Until the 1960s, more than 1,000 JE cases were reported every year. With introduction of JEV vaccine in 1954 and reduction of mosquitoes due to environmental management, the number of reported cases decreased. The annual number of reported JE cases was reduced to under 50 (range 21-40) during the 1980s and to ~10 since 1992 (Fig. 1). During 2007-2016, a total of 55 JE cases (including one case that had developed symptoms in 2006) were reported. As of July 2017, no JE case has been reported so far in 2017.

During 2007-2016, among the 55 reported cases, all but one case from India were infected in Japan. Among these 54 cases infected domestically, the month of onset for the majority of cases was August-September (Fig. 2); the earliest onset was April 14 (case infected in Hyogo Prefecture, 2014) and the latest November 18 (case infected in Nagasaki Prefecture, 2011). The suspected place of infection was from 23 prefectures, all located in the western half of the country (i.e. none east of the Kanto region), with many being in Kyushu region and Okinawa Prefecture (22 among 54 cases) (Fig. 3 in p. 152 of this issue). Among the total of 55 cases reported, 33 were males and 22 were females; 39 were aged ≥60 years and 7 were aged ≤10 years (Fig. 4 in p. 152 of this issue). Six of the cases (2 male cases and 4 female cases) were fatal at the time of notification.

JE vaccine (see pp. 164 & 165 of this issue): The vaccination schedule consists of two rounds. Under the routine vaccination scheme, vaccination in the first round consists of 2 shots in those at least 6 months but under 90 months of age and a third shot 1 year after the second dose; for the second round, one shot is administered in those at least 9 years but under 13 years of age. Under the standard vaccination scheme, the first round consists of 2 shots at 3 years of age and 1 shot at 4 years of age; for the second round, one shot is administered at 9 years of age. However, after the occurrence of a 10-month-old infant JE case in 2015 (see p. 153 of this issue), some local governments have implemented administration of vaccination at 6 months of age.

(Continued on page 152')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 2. Reported number of Japanese encephalitis cases by month of onset, 2007-2016 (n=50*)

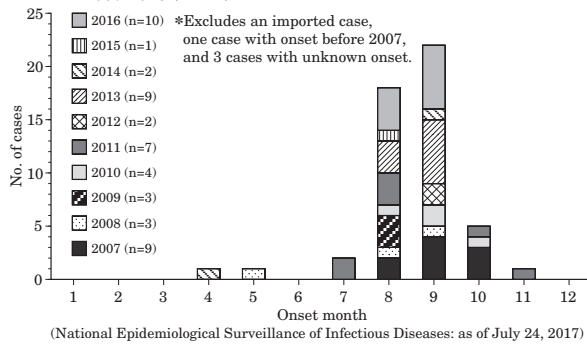
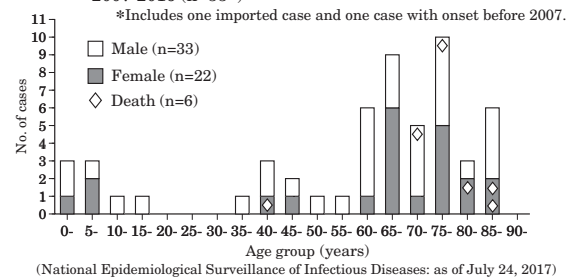


Figure 4. Age distribution of Japanese encephalitis cases by gender, 2007-2016 (n=55*)



Prevalence of neutralizing antibody to JEV among humans (see p. 159 of this issue): Based on the national serosurvey in 2016 (Fig. 5), prevalence of the neutralizing antibody to JEV (measured as antibody titer ≥ 10) was $<20\%$ among children aged younger than 3 years, approximately 70% among those aged 3 years, and 80-90% among those aged 4 to 34 years. Based on serosurveys conducted from 1988 to 2016, among those older than 35 years, the prevalence of antibody was found to depend on birth cohort, based on 5 year age groups. For example, prevalence in those aged 65-69 years was approximately 90% in 1988 (1919-1923 birth cohort), 55% in 2008 (1939-1943 birth cohort), and 30% in 2016 (1947-1951 birth cohort), and the prevalence against JEV has been declining over time.

JEV infection in farmed pigs (see p. 161 of this issue): As JEV viremia remains high for a rather long period of 4-5 days in farmed pigs, and the mosquitoes that feed on infected pigs can transmit JEV to humans, farmed pigs are considered to be an important amplifier of JEV. As farmed pigs are generally shipped out of farms for human consumption at 6-10 months of age, there is a continuous presence of young pigs susceptible to JEV. Therefore, prevalence of anti-JEV HI antibody is measured in pigs 5-8 months after birth when they are brought into the slaughter houses in the summer, and this information is used for assessing the risk of JEV infection (Fig. 6). Human JE cases tended to be reported from locations reporting a high prevalence of anti-JEV HI antibody in farmed pigs (Fig. 3 and Fig. 6). In 2016, among the 33 prefectures investigated as of October, anti-JEV HI antibody was detected in 26 prefectures, with 17 prefectures having prevalence of anti-JEV HI antibody at levels of 50% or above. In 2016, Tsushima-City in Nagasaki Prefecture reported 4 JE cases. As there are no pig farms in Tsushima Island, animals other than farmed pigs, such as wild boars, were considered to be possible amplifiers of JEV (see pp. 155 & 157 of this issue).

Virus isolation/detection: Five JEV genotypes, I to V, have been described, and until 1980, only type III JEV had been isolated in Japan. However, since the latter half of the 1980s, type I JEV began to be detected, and became the dominant type detected since 1990 (see pp. 154 & 162 of this issue). Given the short viremic period in humans, detection of viral genome from JE patients is difficult (see p. 158 of this issue). Thus, further research into improving viral genome detection among humans should be pursued. At the same time, isolation and genome detection from mosquitoes and farmed pigs continue to be important for the monitoring of JEV transmission.

Conclusion: Since the 1990s, the annual number of reported JE cases has been at around 10 and remains low. In recent years, most cases were among the elderly ≥ 60 years of age with low immunity against JEV (Fig. 4). In countries that lack a JE vaccination policy, children ≤ 5 years of age constitute the largest number of JE cases, and 75% of all JE patients are aged ≤ 14 years (see pp. 166 & 168 of this issue). In Japan, JE patients ≤ 10 years of age have also been reported, and vaccination is an important measure against prevention of infection and disease.

The clinical diagnosis of JE is generally difficult as its clinical signs and symptoms are non-specific and the occurrence of the disease is rare. Thus, during the summer months, JE should be included in the differential diagnosis of encephalitis or encephalopathy of unknown cause and be proactively tested; doing so would also help in obtaining a more accurate picture of JE epidemiology.

Figure 5. Seroprevalence of Japanese encephalitis neutralizing antibody by age, 1988-2016

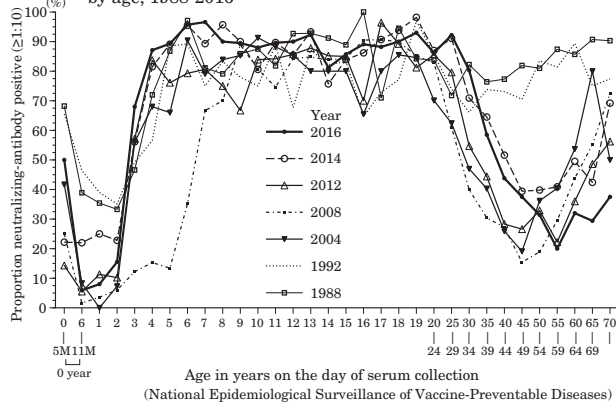
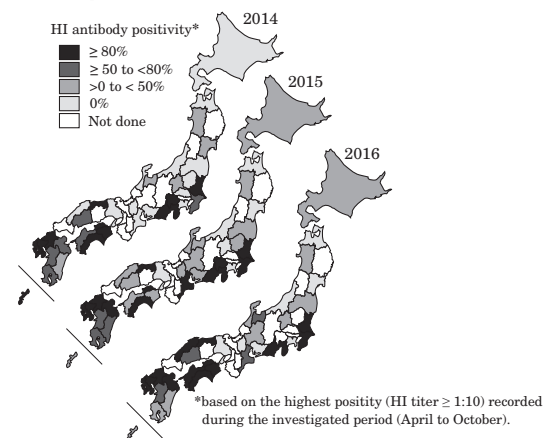


Figure 6. Prevalence of HI antibody to Japanese encephalitis virus among pigs in Japan, 2014-2016

(National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases)



The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.